

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N° 593

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 20 juillet 1898, à 1 heure

Par L. HÉMET

Né à Saint-Leu-d'Esserent (Oise) le 12 mai 1869.

Ancien externe des hôpitaux.

Médaille de bronze de l'Assistance publique.

CONTRIBUTION A

L'OPOTHÉRAPIE SURRÉNALE

CHEZ LES ADDISONIENS

Président : M. LANDOUZY, professeur.

Juges : } MM. POTAIN, professeurs
DEJERINE et CHASSEVANT, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1898

593

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

— THÈSE N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 20 juillet 1898, à 1 heure

Par L. HÉMET

Né à Saint-Leu-d'Esserent (Oise) le 12 mai 1869.

Ancien externe des hôpitaux.

Médaille de bronze de l'Assistance publique.

CONTRIBUTION A

L'OPOTHÉRAPIE SURRÉNALE

CHEZ LES ADDISONIENS

Président : M. LANDOUZY, professeur.

*Juges : } MM. POTAIN, professeurs
DEJERINE et CHASSEVANT, agrégés.*



Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

—
1898

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Professeurs		M. BROUARDEL
		MM.
Anatomie		FARABEUF.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		BOUCHARD.
Pathologie médicale	}	HUTINEL.
		DEBOVE.
Pathologie chirurgicale		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique		CORNIL.
Histologie		MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils		TERRIER.
Matière médicale et pharmacologie		POUCHET.
Thérapeutique		LANDOUZY
Hygiène		PROUST.
Médecine légale		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LABOULBENE
Pathologie expérimentale et comparée		CHANTEMESSE.
		POTAIN.
Clinique médicale	}	JACCOUD.
		HAYEM.
		DIEULAFOY.
		GRANCHER.
Maladie des enfants		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux		TILLAUD.
		BERGER.
Clinique chirurgicale	}	DUPLAY.
		LE DENTU
Clinique des maladies des voies urinaires		GUYON.
Clinique ophthalmologique		PANAS.
Clinique d'accouchements		N.
		PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD	GAUCHER	MARIE	SEBILEAU
ALBARRAN	GILBERT	MÉNÉTRIER	THIERRY
ANDRE	GILLES DE LA	NELATON	THOINOT
BAR	TOURETTE	NETTER.	TUFFIER
BONNAIRE	GLEY	POIRIER, chef des	VARNIER
BROCA	HARTMANN	travaux anatomi-	WALTHER
CHARIN	HEIM	ques.	WEISS
CHASSEVANT	LEJARS	RETTERRER	WIDAL
DELBET	LETULLE	RICARD	WURTZ
	MARFAN	ROGER.	

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON GRAND-PÈRE

A MES PARENTS ET AMIS

A LA MÉMOIRE DE M. LE D^r ARMAND DESPRÈS

A MONSIEUR LE D^r PORAK

A MONSIEUR LE D^r HENRI VAQUEZ

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LANDOUZY

Médecin des hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur.

CONTRIBUTION A

L'OPOTHÉRAPIE SURRÉNALE

chez les Addisoniens

INTRODUCTION

Au cours de nos études médicales nous avons eu l'occasion d'observer dans le service du D^r Vaquez une maladie d'Addison traitée par l'opothérapie surrénale. Les accidents d'intolérance gastrique provoqués par cette médication nous ont donné l'idée de rechercher leur fréquence et leurs causes, de nous demander si les auteurs avaient mentionné leur existence et en avaient proposé une interprétation pathogénique acceptable.

Amené ainsi à étudier l'opothérapie, nous avons fait la remarque que là plus qu'ailleurs physiologie et thérapeutique étaient connexes, et, élargissant notre cadre primitif, nous avons résolu de rappeler à la suite de quelles décou-

vertes l'organothérapie s'était établie définitivement.

Enfin il nous a semblé qu'il était essentiel d'avoir bien présents à l'esprit les signes principaux et les variabilités de marche de la maladie bronzée pour être à même d'interpréter certains faits que l'on observe au cours de l'opothérapie.

Aussi nous sommes-nous arrêtés au plan suivant : après voir rappelé aussi brièvement que possible la physionomie clinique de la maladie d'Addison, nous exposerons avec quelques détails la physiologie capsulaire. L'historique général de la question, depuis les belles découvertes de Brown-Séquard jusqu'aux remarquables recherches de MM. Abelous et Langlois nous occupera d'abord. Il s'agira ensuite d'interpréter ces expériences dans un chapitre que nous pourrions intituler la physiologie capsulaire normale. La nouvelle conception du fonctionnement des glandes surrénales nous conduira à la conclusion que le syndrome d'Addison, quelle qu'en soit la cause, traduit l'insuffisance capsulaire, et nous essaierons d'expliquer ainsi les symptômes cardinaux de la maladie bronzée. Ce sera, si l'on veut, la physiologie capsulaire pathologique que nous essaierons d'esquisser.

Enfin nous étudierons l'opothérapie surrénale. Après avoir dit la genèse de cette méthode, en avoir fait l'historique tant expérimental que clinique, nous nous efforcerons de préciser les

modes de préparation et d'absorption de l'extrait capsulaire ; et, dans un dernier paragraphe, nous apprécierons les résultats obtenus, nous chercherons à donner une explication des nombreux insuccès observés dans l'application de cette méthode.

I. — SYMPTOMATOLOGIE DE LA MALADIE D'ADDISON.
PATHOLOGIE SURRÉNALE.

Th. Addison a décrit en 1855 une maladie nouvelle caractérisée par une asthénie profonde, par des troubles digestifs, des douleurs surtout lombaires, enfin une pigmentation spéciale des téguments cutanéomuqueux, dernier signe qui a valu à cette affection le nom de maladie bronzée. Addison établit que le plus souvent ces symptômes sont fonction d'une lésion capsulaire.

Les débuts de l'affection sont le plus souvent insidieux : c'est progressivement, lentement que l'asthénie apparaît ; elle arrive rapidement à un degré tel que le moindre mouvement est suivi d'une lassitude profonde ; le plus souvent le malade est obligé de renoncer à son métier ; bientôt il s'alite, car l'acte de se lever et de faire quelques pas lui est presque impossible. La parole même finit par lui être odieuse ; les efforts que nécessitent la préhension et la mastication

des aliments ne sont plus que rarement tentés, en raison de la fatigue qu'ils provoquent et le malade passe son temps immobile, couché, ne parlant point, en proie à une apathie caractéristique. Telle est la physionomie clinique de l'asthénie, qui est le symptôme le plus précoce et le plus constant de la maladie d'Addison.

Nous verrons plus loin ce qu'est l'asthénie expérimentale chez les animaux acapsulés et nous pourrons alors établir la pathogénie de ce symptôme. Mais fait capital il n'y a jamais de paralysie (Martineau). (1).

Quelle que soit la valeur et l'importance de cette asthénie, elle n'aboutit pas à la paralysie.

Les troubles gastro-intestinaux viennent par ordre d'importance après l'asthénie : il est rare qu'ils fassent défaut. Ce n'est d'abord que de l'inappétence, puis surviennent des vomissements matutinaux, glaireux que l'on a justement comparés aux pituites alcooliques. Bientôt ces vomissements ne s'observent plus le matin, mais à toute heure de la journée, indépendamment des repas. On a aussi noté des douleurs épigastriques et surtout une diarrhée abondante, parfois cholériforme, d'origine évidemment toxique, ainsi que nous aurons l'occasion de le dire plus loin. Les vomissements et la diarrhée contribuent encore à accroître l'asthénie.

1. Thèse de Paris 1864.

Nous avons cité les douleurs gastriques : ce ne sont pas les plus fréquentes. Quel que soit d'ailleurs le siège de cette douleur, elle figurent souvent dans le tableau clinique de la maladie bronzée et parfois leur précocité, leur intensité et leur généralisation sont telles qu'elles permettent de décrire des formes douloureuses où le symptôme douleur siège au premier plan. Ces douleurs sont d'ordinaire localisées aux lombes ; leur intensité est variable ; elles gagnent rarement les espaces inter-costaux, car elles ont peu de tendance à s'irradier. On a observé aussi des myalgies et des arthralgies.

Enfin le dernier symptôme fondamental de la tétrade addisonnienne, celui dont l'interprétation et la pathogénie ont été le plus discutées et sur lequel nous auront surtout à revenir ultérieurement, c'est la pigmentation spéciale des téguments. Plutôt tardive, cette mélanodermie frappe d'abord les parties du corps exposées à la lumière, le front, le cou, les poignets l'avant-bras. Puis les régions normalement pigmentées se prennent : telles les parties génitales. Enfin les parties du corps habituellement soumis à des pressions se pigmentent. Lorsque la coloration bronzée s'est généralisée, c'est toujours à ces endroits, primitivement atteints qu'elle prédomine.

La coloration de la peau est d'abord grise, paraît sale. Elle se fonce progressivement et arrive à devenir bronzée. Tantôt la peau pré-

sente des plaques pigmentées, tantôt des plaques blanches saillent et se détachent sur le fond uniformément bronzé des téguments. D'autres fois on constate un aspect ocellé des téguments. Les poils subissent aussi l'hyperpigmentation ; les dents sont habituellement intactes, de même que la paume et la plante. La blancheur des ongles, indemnes eux aussi, contraste violemment avec la coloration des téguments. Les cheveux se foncent.

Mais la coloration n'atteint pas seulement le revêtement cutané. La muqueuse buccale présente souvent, en arrière des commissures labiales, des plaques de forme irrégulière, brunes. La conjonctive est habituellement indemne. Les muqueuses génitales se foncent également.

La mélanodennie progresse lentement ; elle acquiert au bout d'un certain temps un aspect caractéristique.

Quant aux autres signes de la maladie d'Addison, ils relèvent de l'anémie. Les urines contiennent rarement du sucre ou de l'albumine, mais souvent aussi de l'urobiline, de l'indican, de la névrine (M. Lucco). Le sang présente longtemps une quantité à peu près normale d'hémoglobine.

Si le plus souvent la marche de la maladie bronzée est lente et insidieuse, si l'affection, annoncée par l'asthénie n'aboutit d'habitude que bien après aux troubles de la pigmentation en

passant par les altérations digestives, il faut noter, au point de vue qui nous occupe, des rémissions parfois de très longue durée. Ces rémissions prennent même quelquefois le type d'amélioration coïncidant avec une diminution de la pigmentation. La mort est le plus souvent le résultat de la cachexie. Divers auteurs ont signalé comme phénomènes précurseurs de la mort des troubles absolument analogues aux symptômes typhiques : c'est une diarrhée continue, du délire, quelquefois des poussées de fièvre, plus souvent de l'hypothermie, comme au cours de l'intoxication urémique.

Nous arrêtons ici cette description clinique volontairement écourtée. Nous avons cherché seulement à signaler les faits qui sont le plus intéressants au point de vue spécial qui nous occupe : la physionomie toxique d'un certain nombre d'accidents fréquemment rencontrés au cours de la maladie d'Addison d'une part, et les rémissions, parfois longues, que peut présenter la marche de la maladie, si longues qu'elles peuvent en imposer pour une guérison définitive, fait d'importance capitale pour l'interprétation de certains résultats thérapeutiques. Nous renvoyons, pour de plus amples détails cliniques, aux articles des *Dictionnaires du Traité de Médecine et du Manuel*.

II. — PHYSIOLOGIE SURRÉNALE.

I. — *Histoire* (1). *Exposé des faits.*

La coïncidence observée en 1855 par Th. Addison entre les symptômes cardinaux de la maladie qui porte son nom : amaigrissement et perte progressive des forces, troubles gastriques, pigmentation particulière des téguments d'une part et les lésions sinon constantes, du moins fréquentes des lésions des glandes surrénales d'autre part devait nécessairement attirer l'attention des physiologistes sur ces organes de physiologie jusque-là si obscure.

C'est en 1856, un an après la découverte d'Addison, que parut dans les *Archives générales de médecine* un mémoire de Brown-Séquard : dans ce travail, il arrivait aux conclusions suivantes :

« La destruction des capsules surrénales entraîne toujours la mort à plus ou moins brève échéance ».

« La destruction d'une seule capsule, bien qu'assez souvent mortelle, n'est pas toujours suivie d'une issue fatale ».

1. Voir le travail d'Abelous sur la *Physiologie des glandes à sécrétion interne* in *Revue générale des Sciences*, 1893.

« Les capsules surrénales sont des organes essentiels à la vie ».

« Les phénomènes précurseurs de la mort consistent en un affaiblissement graduel des membres postérieurs aboutissant bientôt à une paraplégie complète; ce sont ensuite les muscles des membres antérieurs qui se prennent; et, en dernier lieu, les muscles respiratoires. L'anorexie, le délire, les convulsions, l'hypothermie progressive sont des symptômes qui, pour avoir été souvent observés, sont moins constants ».

Deux ans après, en 1858, Brown-Séquard complète ces premières recherches: et il montre que « le sang des animaux privés de capsules « surrénales est toxique pour un animal récemment opéré, tandis que la transfusion du sang « d'un animal sain à un animal à l'agonie peut « le rappeler à la vie ».

Enfin ce physiologiste signale dans le sang des animaux acapsulés la présence de nombreuses granulations pigmentaires: ce fait n'est pas confirmé par les recherches ultérieures. Nothnagel, en 1873 s'efforce de retrouver ces granulations, sans pouvoir arriver à des conclusions précises.

Plus de dix ans se passent sans que la physiologie surrénale fasse de nouveaux progrès. Ce n'est qu'en 1884 que Tizzoni, à la suite d'expériences nombreuses sur les chiens et sur les

lapins, affirme que la mort chez les animaux acapsulés pour être fréquente n'est pas absolument la règle, et qu'il existe quelques cas de survie malgré la destruction complète des deux capsules : à ce premier résultat, en contradiction formelle avec la première loi de Brown-Séquard, Tizzoni ajoute la possibilité de régénération sur place de capsules incomplètement détruites. C'est par cette régénération qu'il explique la survie des animaux décapsulés. Par contre, Tizzoni confirme les résultats de son prédécesseur sur les symptômes précurseurs de la mort, et il complète son étude par la description des lésions nerveuses centrales ou périphériques.

Ces critiques de Tizzoni furent elles-mêmes critiquées par Stilling en 1888 ; pour ce dernier auteur la mort est fatale après ablation totale des deux capsules ; si elle manque après destruction d'un seul de ces organes c'est parce que l'autre capsule, celle qui est restée en place, subit une hypertrophie compensatrice lui permettant de remplacer fonctionnellement celle qui est disparue : si Tizzoni a signalé quelques cas de survie malgré la destruction complète des deux capsules, c'est qu'il ignorait l'existence de capsules accessoires, aberrantes ; enfin Stilling nie formellement la régénération capsulaire ad misepar Tizzoni.

En 1891, Alezais et Arnaud insistent sur la

présence constante de lésions nerveuses et particulièrement de la moëlle et des splanchniques. Ils découvrent à l'extérieur de la glande et dans la capsule fibreuse qui la recouvre un grand nombre de ganglions nerveux. C'est cette même année que parurent les premiers travaux d'Abelous et Langlois, travaux que ces auteurs ont complété dans une série de communications à la Société de Biologie dans le cours des années suivantes : dans ces remarquables études qui ont rénové la physiologie capsulaire, ils ont confirmé les résultats obtenus par Brown-Séquard, donné une théorie scientifique du fonctionnement normal de la glande surrénale, et par là même permis d'opposer une thérapeutique active aux troubles de cette fonction.

Leurs premières expériences ont d'abord porté sur la grenouille, qui résiste mieux aux traumatismes : ils ont employé exclusivement la cautérisation ignée pour la destruction de ces glandes dont les adhérences au rein rendait difficile l'ablation au moyen de pinces ou de bistouri. On peut diviser en trois parties leurs études physiologiques : dans une première série de recherches ils ont montré les résultats généraux de la décapsulation, totale ou partielle, les troubles paralytiques dus à un empoisonnement des plaques terminales, la toxicité du sang des animaux décapsulés, la mort si la décapsulation a été totale. Etudiant ensuite les propriétés

propres du tissu capsulaire, ils ont cherché à préciser son rôle antitoxique et les effets que produirait dans l'économie l'ingestion d'extrait capsulaire. Enfin, homologuant les glandes surrénales au foie, au rein, au corps thyroïde, ils ont recherché la façon dont se comportaient ces organes vis-à-vis des agents infectieux. Nous allons exposer brièvement les résultats de leurs expériences, nous réservant de les interpréter dans un chapitre ultérieur et de montrer alors la physiologie capsulaire telle qu'on la comprend actuellement, telle que l'ont faite les travaux de MM. Abelous et Langlois.

Résultats généraux de la décapsulation.

1. — La destruction des deux capsules surrénales entraîne fatalement la mort, mais la durée de la survie varie avec la saison : la hernie des grenouilles d'hiver est beaucoup plus longue que celle des grenouilles d'été et peut atteindre treize à quatorze jours. On peut d'ailleurs abréger cette survie en maintenant les animaux à une température de 20 à 22 degrés.

Pour les grenouilles d'été saines, la durée de survie quand on laisse l'animal en repos complet après la capsulation ne dépasse jamais quarante-huit heures. Le premier jour on ne constate rien d'anormal ; les premiers symp-

tômes ne commencent à apparaître que vers la trente-sixième heure. C'est d'abord une paralégie progressive comme dans les expériences de Brown-Séquard ; la paralysie n'atteint qu'ultérieurement les membres antérieurs. Aux membres postérieurs il y a d'abord incoordination nette. La faiblesse musculaire est extrême ; elle semble débiter par les fléchisseurs, avec les adducteurs. Bientôt la résolution est complète ; les membres postérieurs restent dans la situation où on les place : une fois les membres antérieurs paralysés, la respiration ne tarde pas à devenir lente et irrégulière. La pupille se rétrécit et l'animal meurt. Remarque capitale : Si au lieu de laisser la grenouille en repos, on provoque chez elle des mouvements réactionnels, les phénomènes paralytiques sont beaucoup plus précoces, la mort plus rapide.

2. — La destruction d'une seule capsule n'entraîne pas la mort : les animaux ne présentent aucun trouble.

3. — La destruction totale d'une capsule et presque totale de l'autre capsule la mort est la règle, mais elle survient après un délai plus long que dans le cas de décapsulation totale d'emblée. Dans ces cas, la mort est précédée de convulsions tétaniformes ou épileptiformes, et de dyspnée. Si on laisse un fragment suffisant de la deuxième capsule, la survie est indéfinie.

4. — L'injection intraveineuse du sang d'une grenouille mourante à la suite de la destruction de ses deux capsules à une grenouille dont on vient de détruire ces deux organes entraîne une paralysie et une mort rapides. Vient-on à soumettre à la même injection une grenouille normale, elle n'offre que des troubles peu nets et transitoires.

5. — L'insertion sous la peau, dans le sac lymphatique de fragments de capsules surrénales pris à une grenouille normale prolonge la survie. La mort, dans ces cas, n'apparaît que tardivement, au bout de 6 jours ou plus : ce n'est qu'à ce moment que se déclarent les phénomènes de paralysie, les convulsions et la dyspnée.

L'injection intra-veineuse ou sous-cutanée d'extrait aqueux des capsules surrénales d'une grenouille normale retarde la mort. Mais il faut employer une solution physiologique de sel marin et non une solution avec de l'eau pure, sous peine de n'obtenir plus aucun résultat. Vient-on à injecter à plusieurs reprises cet extrait à une grenouille décapsulée, la paralysie et l'issue fatale sont retardées, mais moins toutefois, que par l'insertion sous-cutanée des capsules surrénales.

L'autopsie des grenouilles ne révèle aucun détail important :

Il résultait donc de ces premières expériences

que la mort rapide suivait toujours la destruction des capsules surrénales, et que l'injection du sang d'une grenouille mourante par décapsulation totale à une grenouille récemment opérée hâtait la paralysie et la mort. Bientôt Abelous et Langlois fixent par de nouvelles expériences le mécanisme de ces paralysies. Ayant excité par les courants faradiques forts le sciatique ou les nerfs lombaires d'une grenouille venant de succomber à la décapsulation totale, ils remarquent qu'il est impossible de déterminer ainsi des contractions des muscles auxquels se rendent ces nerfs, tandis que le muscle est directement excitable et se contracte sous l'influence de l'excitation faradique directement appliquée sur lui.

Sans vouloir entrer ici dans l'interprétation des faits que nous réservons pour le moment, il était impossible de n'être pas frappé de la ressemblance de ces résultats avec ceux que produit expérimentalement l'intoxication par le curare, et il devait venir naturellement à l'idée de ces physiologistes de répéter l'expérience classique de Claude Bernard sur le curare. Ils prirent donc une grenouille décapsulée trois heures auparavant et présentant encore des réactions énergiques, ils dénudèrent le sciatique droit et lièrent au-dessous du nerf, le membre inférieur au 1/3 moyen de la cuisse. Puis ils décapitèrent une grenouille mourante à la suite d'acapsula-

tion totale, recueillirent du sang, et le versèrent dans une solution de sérum artificiel. En injectant 5 cc. du mélange dans une veine de la grenouille, ils remarquèrent que, au bout d'un quart d'heure, commencèrent à apparaître les phénomènes des paralysies postérieures celle-ci se compléta, en une demi-heure ; les membres sont encore indemnes, mais la respiration s'est déjà ralentie. Le sciatique gauche est alors dénudé : si une heure après l'injection, on excite la grenouille, il n'y a plus de contractions musculaires dans la patte non liée, la patte liée réagit au contraire aux excitations par des contractions musculaires très nettes. Si on excite maintenant, et par un courant très faible, le sciatique de la patte non liée, on obtient quelques contractions très peu énergiques du gastro-cnémien. Au bout de deux heures, avec un courant de moyenne intensité, on obtient des contractions énergiques dans la patte liée, des contractions à peine apparentes dans la patte non liée. Au bout de 3 heures, même avec un courant très fort, impossibilité de faire contracter la patte non liée, tandis qu'un courant faible suffit à provoquer des réactions énergiques dans la patte liée. Donc :

Le nerf de la patte non liée ne donne plus de contractions musculaires sous l'influence de l'excitation faradique, même très fort. Cependant ces muscles, excités directement, réagis-

sent : les muscles de la patte liée réagissent à un courant beaucoup plus faible.

Comme expérience de contrôle les auteurs ont injecté du sang de grenouille mourante par acapsulation à des grenouilles saines sans jamais obtenir de symptômes analogues. Ainsi donc, deuxième résultat, la paralysie porte sur les plaques motrices terminales.

En 1892, MM. Abelous et Langlois étendent leurs résultats aux mammifères. Les cobayes peuvent être pris comme sujet d'étude et parce que chez eux les capsules surrénales sont volumineuses, et parce que ces animaux possèdent rarement des capsules accessoires.

1. — La destruction d'une seule capsule, la droite n'est pas toujours fatale malgré l'opinion de Gratiolet, et comme l'avait déjà bien vu Brown-Séquard, les animaux, d'ordinaire, ne présentent aucun trouble apparent ni dans la mobilité ni dans la respiration. Le choc opératoire est nul, à peine constate-t-on dans les premiers jours qui suivent l'opération un amaigrissement temporaire des animaux en expérience.

2. — La destruction partielle des deux capsules n'est suivie de phénomènes pathologiques que si elle est fréquemment répétée : si on laisse un intervalle suffisant entre les deux cautérisations, les animaux ne présentent aucun trouble notable. Quand les cautérisations sont éten-

dues, sans être totales l'amaigrissement est rapide et la mort survient en quatre à cinq jours environ.

3. — La destruction complète des deux capsules entraîne fatalement la mort, et ceci, dans le temps indiqué par Brown-Séguard et variant de dix à vingt heures, en moyenne treize heures. Les animaux meurent, même si l'on met un intervalle de quinze jours entre les deux opérations et ils meurent à la suite d'accidents paralytiques et convulsifs. L'excitabilité nerveuse au moment de la mort est abolie, comme chez les grenouilles sans que ni l'excitabilité musculaire ni la conductibilité nerveuse soient altérées.

4. — Le sang des cobayes acapsulés est toxique pour les grenouilles ; au bout d'une heure ou deux les phénomènes de paralysie apparaissent et déterminent la mort.

Ces expériences répétées sur le chien l'année suivante ont donné les mêmes résultats. L'incision médiane, faite sur la ligne blanche, doit prévaloir pour la capsulotomie double ; la capsulotomie simple est plus facile par l'incision latérale. La ligature d'une veine précapsulaire est un des temps les plus délicats, les plus importants de l'opération. Chez le chien, comme chez la grenouille la mort arrive toujours dans un délai très court après la destruction des deux glandes. L'ablation d'une seule capsule

ne suffit pas à causer la mort, mais si on enlève ultérieurement la seconde, celle-ci arrive fatalement, à moins que l'acapsulation n'ait pas été totale. Comme chez la grenouille, le sang du chien décapsulé est toxique, et si l'on injecte à un animal qui vient d'être opéré des deux capsules du sang défibriné pris sur un chien mort de l'ablation des deux capsules la mort survient beaucoup plus rapidement. Enfin l'injection du sang d'un animal non privé de ses capsules injecté à un chien privé de ses capsules n'a amené aucune modification ni dans les symptômes ni dans la durée; la mort est survenue trente-six heures après l'ablation. M. Zucco, en Italie, montre qu'il est de même chez le lapin, et que le sang des lapins décapsulés possède des propriétés toxiques curarisantes. En somme : « l'injection d'une faible quantité de sang d'un animal mort d'acapsulation ou accélère l'apparition rapide des accidents mortels chez les animaux acapsulés, reste sans effet sur les animaux normaux, et ne paraît présenter que des troubles passagers, sans importance, chez les animaux qui ont subi une destruction notable, mais non totales de leurs capsules surrénales.

Après avoir montré la généralité et l'identité des phénomènes suivant la destruction totale ou partielle des deux capsules surrénales, les physiologistes essayèrent de préciser certaines conditions, certains détails de ces expériences.

Abelous et Langlois avaient noté, lors de leurs premières recherches, que la mort était plus rapide lorsqu'on fatiguait les grenouilles. En 1892, Albanèse confirme ces faits dans le lapin et montre que les grenouilles et les lapins acapsulés succombent très rapidement aux effets de la fatigue provoquée par des contractions musculaires. Ces animaux succombent rapidement aux suites d'un travail musculaire que supportent sans inconvénients des animaux normaux. Abelous étudie comparativement la cause de la fatigue des grenouilles normales et chez des grenouilles acapsulées : les tracés montrent qu'il y a une différence entre le travail que peut fournir une grenouille normale et celui que réalisera une grenouille totalement acapsulée. Enfin Abelous met en évidence ce fait remarquablement intéressant qu'il y a une analogie absolue entre les tracés que donnent des grenouilles décapsulées et ceux fournis par des animaux sains qui viennent d'être soumis à un travail excessif. De plus le sérum des animaux tétanisés est toujours toxique pour les grenouilles acapsulées, que l'on injecte de l'extrait alcoolique de muscles ou de sang. Les animaux sains résistent ; les animaux acapsulés ont une survie abrégée. Enfin et surtout l'injection d'extrait de muscle tétanisé provenant d'un animal sain et l'injection d'extrait de muscle d'animal acapsulé produisent des effets absolument identiques.

Propriétés du tissu capsulaire. Action antitoxique. —. L'ablation des capsules surrénales provoquant la formation ou laissant se former dans le sang des substances toxiques analogues à celles que l'on voit se former dans les animaux fatigués, l'expérimentation devait être amenée à étudier l'action antitoxique du tissu surrénal. En 1894 MM. Charrin et Langlois (1) étudient l'action antitoxique de ce titre *in vitro*. Pour ce faire ils emploient le procédé devenu classique depuis les travaux de Schiff, Roger etc. Prenant une solution titrée de nicotine ils traitent cette solution avec des fragments de différents organes : foie, reins, poumon, muqueuse intestinale, corps surrénaux. Des poids rigoureusement égaux de ces organes étant mélangés avec cette solution, on injecte une quantité donnée de chacun des liquides obtenus dans le péritoine de cobaye de poids comparables. Il a fallu employer une quantité moins forte de la solution, quand on s'est servi non de la solution de nicotine pure, mais de la solution, dans laquelle avait macéré le titre des glandes surrénales. MM. Langlois et Charrin ont vu, de plus que le titre des capsules agit comme le parenchyme hépatique, à poids égaux. Ils ont ainsi démontré

1. *Comptes. R. de la Société de Biologie*, p. 410 et 2^e Congrès international des sciences médicales de Rome. *Archives de physiologie*, 1895. p. 654.

de façon convaincante l'action antitoxique des capsules surrénales. Abelous a cherché l'importance de cette action : ses recherches lui ont prouvé que les capsules surrénales n'occupaient pas le premier rang parmi les organes antitoxiques tels que foie, reins, pancréas, mais il a confirmé pour d'autres alcaloïdes, la strychnine et l'atropine, les résultats de Charrin et Langlois relatifs à la nicotine : une solution de strychnine, mise au contact des capsules surrénales subit une diminution appréciable de toxicité : une partie de l'alcaloïde semble fixée, neutralisée par les organes, et cette action s'exerce *in vivo* comme *in vitro*.

Si au lieu de choisir des solutions d'alcaloïdes pour mesurer la valeur de la propriété antitoxique des extraits capsulaires, on injecte aux animaux décapsulés des extraits de capsules fraîches prises sur un animal venant d'être sacrifié, comme l'a fait Langlois en 1894, on obtient un prolongement de la survie qui peut être du double, remarque capitale, et qui a servi de point de départ à l'opothérapie surrénale. L'amélioration est considérable ; les secousses convulsives sont diminuées puis, disparaissent, la dyspnée cesse et la survie augmentée de durée. Ces faits avaient déjà été entrevus par Brown-Séquard, le fondateur de la doctrine opothérapique : ces faits relèvent également de l'action antitoxique : du tissu des capsules surrénales puisque ces humeurs

des animaux acapsulés, l'expérience les a montrées toxiques au premier chef.

Cherchant à pénétrer le mécanisme intime de cette dernière action, M. Langlois (1) étudie en 1897 les effets sur l'organisme de l'injection intraveineuse d'extrait capsulaire. Cette injection détermine dans tout le système artériel une élévation de pression avec ralentissement du rythme cardiaque déjà signalée par Oliver et Schafer en 1895. Mais, chez les mammifères, cette augmentation de pression est toujours passagère. Pour Oliver et Schafer la durée maxima de cette action chez le chien serait de quatre minutes. Chez les animaux à sang froid la persistance des effets produits est bien plus considérable, et peut atteindre plusieurs heures, comme chez la tortue par exemple.

La durée de l'action vaso-motrice n'est nullement en raison directe de la quantité de substance injectée, au moins pour des doses élevées. On peut ainsi maintenir cette élévation de pression pendant assez longtemps si l'on fait une nouvelle injection toutes les trois minutes environ. La ligature des vaisseaux rénaux ne modifie pas la durée de cette vaso-constriction bien que Cybulsky (2) ait constaté dans les urines de

1. Thèse. Faculté des Sciences, 1897, *Archives de physiologie*, 1897, p. 167.

2. *C. R. de l'Ac. des Sciences de Cracovie*, mars 1895, p. 11.

chiens injectés l'existence de cet extrait. Cette expérience n'a jamais pu être répétée par M. Langlois qui se refuse à invoquer l'élimination de la substance par les urines.

Ce physiologiste a cherché ensuite à étudier le mécanisme de la destruction de l'extrait capsulaire. L'oxydation en est le facteur principal. L'injection d'extrait capsulaire chez la tortue normale provoque un ralentissement des contractions du cœur qui dure trois heures environ. Si l'on fait cette injection à une tortue chauffée à 37°, l'action vaso-constrictive et la bradycardie ne se maintiennent plus que 20 minutes. Chez le chien on a obtenu des résultats inverses. Ces faits s'expliquent par l'oxydation. Si maintenant on chauffe à 38° pendant une 1/2 heure un mélange *in vitro* de sang et d'extrait capsulaire, ce mélange ne perd pas son activité. La destruction, au contraire, et la destruction rapide de ce principe dans l'organisme où il est soumis à des actions oxydantes montre l'influence nette de l'oxydation sur lui. Tout-à-fait nette et évidente, et depuis longtemps connue (Cybulsky, Oliver) est l'action destructive des alcalis, du permanganate de potasse sur l'extrait capsulaire. L'ozone agit de même et l'on sait que pour Pflüger les globules rouges du sang à l'intérieur de l'organisme peuvent former de l'ozone. Enfin et surtout les ferments oxydants du sang, étudiée par

Abelous et Biarnès (1) possèdent cette propriété de rendre inactif l'extrait capsulaire. Mais ces oxydoses du sang n'ont pas toutes la même efficacité, et celles des mammifères sont inférieures comme qualité « celles des crustacés. Ces oxydoses ayant besoin d'une température de 36° à 40° pour exercer leur action dans les meilleures conditions possibles, on comprend l'influence du refroidissement chez les mammifères sur la prolongation de la période vaso-constrictive et l'influence inverse de l'élévation de la température sur la diminution de cette période chez la tortue.

Où se localisent ces processus d'oxydation ? Pour répondre à cette question M. Langlois a institué (2) quatre séries de recherches.

1° Injection du filtrat obtenu d'une macération d'organes déterminés.

2° Injection d'extrait capsulaire dans une veine mésentérique et dans une veine de la circulation générale.

3° Injection du sang pris simultanément dans les veines : suc hépatique, jugulaire, cave après injection d'extrait.

4° Suppression fonctionnelle du foie.

Les premières expériences montrent que le foie neutralise énergiquement le principe actif,

1. *C. Rendus de la Société de Biologie*, 1894, 1895.

2. *Arch. de physiologie*, 1898.

alors que les muscles et la rate elle-même paraissent inactifs. Le tissu pulmonaire paraît jouer un rôle tout à fait accessoire dans cette destruction de l'extrait capsulaire.

Les secondes montrent le rôle du foie : l'extrait injecté dans une jugulaire détermine une élévation de pression de 3 cm. de mercure, l'injection dans la mésentérique reste sans effet sur la pression artérielle.

Dans la troisième on constate nettement la pauvreté du sang sus-hépatique en extrait capsulaire.

Enfin de la suppression fonctionnelle du foie réalisée par l'obstruction temporaire de la veine porte (1) M. Langlois conclut que l'hypertension artérielle est prolongée dans sa durée, qu'elle est manifestement plus longue que lors de l'activité normale du foie.

Enfin, en 1898, MM. Camus et Langlois (2) ont cherché à préciser les conditions qui favorisaient la destruction du principe actif de la glande surrénale, en dehors des appareils glandulaires dont l'action venait d'être élucidée par l'un d'eux (3). Ils ont d'abord étudié comment se comportait l'extrait dans un segment isolé de vaisseau artériel veineux ou lymphatique. Diffé-

1. Athamasin et Langlois, *Bull. de la soc. d'étiologie*, 12 juin 1897.

2. *Compte Rendu de la Société de biologie*, p. 1897-1897.

3. *Archives de Physiologie* 1898, p. 121.

rents auteurs avaient déjà signalé l'inactivité du sang *in vitro* ; et bien, il en est encore de même si l'extrait capsulaire est injecté dans un segment de vaisseau plein de liquide sanguin ou lymphatique, et laissé en contact environ sept minutes. Le résultat de leurs expériences est que l'extrait capsulaire se détruit en sortant des vaisseaux sanguins, et durant son passage de ces vaisseaux aux lymphatiques puisques, une fois dans la lymphe il ne peut plus être altéré. Cette destruction a lieu dans les espaces lymphatiques interstitiels au contact même des cellules puisque l'injection intraveineuse d'extrait capsulaire a donné à Oliver et Schâfer une augmentation notable du tonus.

Restait à étudier expérimentalement la façon dont se comportaient les glandes surrénales vis à vis des agents microbiens. MM. Charrin et Langlois (1) ont examiné à ce sujet les corps surrénaux d'un cobaye mort d'infection pyocyannique aiguë. Macroscopiquement ils ont noté que ces organes sont nettement augmentés de volume ; leur surface présente une teinte foncée ; les capillaires sont dilatés, et contiennent à leur intérieur des masses de globules ; la congestion est manifeste. Sur une coupe, on constate que les pigments normaux sont accentués.

Si l'on ensemente sur agar le suc capsulaire la

1. *C. R. de la Soc. biologie* : 1893, p. 812.

pyocyanine apparaît ; les coupes montrent la zone centrale gorgée de sang : les vaisseaux capillaires se laissent rompre et l'on note l'existence de véritables hémorragies interstitielles. Les tubes, dans leur partie centrale sont élargis, et leurs cellules présentent des traces évidentes de dégénérescence pigmentaire. Ces résultats sont absolument comparables à ceux de Pillet qui intoxique des chiens avec de la salicylènediamine et détermine des lésions inflammatoires des capsules surrénales.

En 1895, MM. Langlois et Charrin injectent des doses modérées de toxines microbiennes à des cobayes et constatent, après avoir fait suivre ces premières injections de doses beaucoup plus considérables, que les capsules sont hypertrophiées. Leur volume est deux à trois fois plus considérable qu'à l'état normal. Ces résultats sont fréquents, mais non constants. Dans une nouvelle série d'expériences, ils injectent soit des cultures virulentes, soit des cultures stérilisées du pyocyanique à des animaux privés de l'un de ces viscères. Ils font alors cette constatation aussi intéressante au point de vue particulier qui nous occupe qu'au point de vue de la pathologie générale, que l'ablation d'une seule capsule, malgré le trauma qui en résulte ne diminue pas, ordinairement, la résistance à l'intoxication, souvent même elle l'augmente.

Arrivés au terme de cette étude historique,

où nous avons suivi pas à pas les beaux mémoires de Abelous, Langlois et Charrin, nous croyons utile de résumer brièvement les étapes parcourues par l'expérimentation et de montrer à quel point en est actuellement la question, avant que d'aborder l'interprétation de ces expériences.

La décapsulation totale provoque une mort plus ou moins rapide : cette mort est précédée de troubles paralytiques débutant par les membres inférieurs, cette paralysie est du type de celle qu'on observe dans la curarisation : elle porte sur les plaques motrices, laissant indemnes et le tronc du nerf lui-même, et l'excitabilité musculaire. Le sang des animaux décapsulés est toxique, puisque, injecté à des animaux auxquels on vient d'enlever les capsules surrénales, il précipite l'apparition de la paralysie et abrège la survie. Ces phénomènes sont généraux et aussi nettement observables chez le chien, le lapin, le cobaye que chez la grenouille ils ne comportent pas de véritable exception.

La mort est hâtée par la fatigue imposée aux animaux en expérience. Les substances élaborées au cours du travail musculaire chez un individu sain sont fort analogues à celles que l'on retrouve dans le sang des animaux décapsulés, et appartiennent à la famille des substances réductrices.

Si la décapsulation laisse s'accumuler dans

l'organisme des substances toxiques, c'est que normalement les capsules surrénales ont un rôle anti-toxique, que montrent Charrin et Langlois. Ce rôle ne s'exerce pas seulement vis-à-vis des alcaloïdes naturels, mais aussi à l'égard des sécrétions bactériennes qui présentent de si grandes homologues avec les alcaloïdes, et la lutte des glandes surrénales contre les agents infectieux se traduit par des lésions de congestion et d'inflammation d'une part, une hypertrophie d'autre part. Antitoxique enfin, et surtout contre les toxines accumulées dans l'organisme des animaux décapsulés, d'où l'espoir, longtemps caressé, aujourd'hui réalisé, d'une thérapeutique active dans la maladie d'Addison. Enfin M. Langlois a étudié les effets vaso-constricteurs de l'injection d'extrait de capsules surrénales dans l'organisme et montre les antagonismes de celui-ci : tel le foie, qui neutralise nettement l'extrait capsulaire.

Tels sont les faits qu'il s'agit d'interpréter : c'est à dessein que nous avons insisté sur eux, car ils ont conduit, par l'interprétation qu'on en a proférée, et par la conception nouvelle de la maladie d'Addison à une thérapeutique rationnelle.

II. — *Interprétation. La physiologie capsulaire normale, telle qu'on la comprend actuellement.*

La mort est la conséquence fatale de la destruction complète des deux capsules surrénales. Quelle en est la cause ? Le traumatisme a été souvent invoqué, là comme pour le corps thyroïde ou le pancréas, et il est remarquable de voir un même agent étiologique provoquer ici le goître exophtalmique, là le diabète, ailleurs le cancer, ailleurs encore le syndrome addisonien. Gomfein a, des premiers, combattu l'influence du traumatisme : il a pu traumatiser le péritoine, les viscères abdominaux, les filets nerveux sympathiques du plexus solaire ; il a pu même atteindre directement les capsules surrénales : tant qu'il n'y a pas eu ablation, il n'y a pas eu paralysies ni mort. A cette raison MM. Abelous et Langlois en ajoutent une autre de plus grande valeur encore : on traumatise bien les capsules surrénales, lorsqu'on en enlève une, ou la totalité de l'une et une partie notable de l'autre, et cependant dans aucun de ces cas l'opération n'a été suivie de mort. En réalité le trauma joue un rôle minime dans ces expériences ; il faut chercher ailleurs l'explication des phénomènes observés.

Brown-Séguard avait admis que les capsules surrénales possédaient une fonction indispensable à la vie et que c'était dans le sang qu'il fallait rechercher les causes de la mort, puisque le sang des animaux décapsulés est toxique : *La mort résulte d'une intoxication.*

Trente ans s'écoulent et les belles recherches d'Abelous et Langlois nous ramènent aux mêmes conclusions : la paralysie progressive, la mort, les deux faits que l'injection du sang d'une grenouille mourante par acapsulation à une grenouille récemment décapsulée entraîne une paralysie et une mort rapide et réciproquement que l'insertion sous la peau, la greffe de capsules surrénales normales ou l'injection d'extrait aqueux de glandes normales prolonge la survie tous ces faits concordent et ne concordent qu'avec l'idée d'une intoxication.

Quelle est la cause de cette intoxication ? Elle semble due, d'après ce qui précède, à l'accumulation dans le sang d'une ou de plusieurs substances. Il convient donc de se demander comment agissent ces substances et quelles sont-elles ?

L'impossibilité de faire contracter par un courant électrique appliqué sur le nerf les muscles auxquels il se rend, la constatation de l'intégrité de l'excitabilité musculaire et de la conductibilité nerveuse permettent de répondre à la première question : La paralysie porte sur

les plaques motrices terminales ; il y a autocurarisation, et c'est ce que prouve l'expérience du curare, de Cl. Bernard appliquée à ce cas : le nerf de la patte non liée, qui est resté en communication vasculaire avec le reste de l'organisme ne donne plus de contractions musculaires, le nerf de la patte isolée du reste du corps de l'animal donne au contraire des contractions normales. Donc les substances, toxiques accumulées dans l'organisme après accapsulation sont des substances principalement curarisantes.

En somme, étant donné les idées actuelles sur les glandes vasculaires sanguines, on peut dire que les capsules surrénales ont pour fonction de détruire à l'état normal des substances toxiques encore peu connues, mais agissant comme poisons musculaires à la façon du curare, en touchant les plaques terminales motrices.

Quelle est la nature de ces substances toxiques ? F. et S. Marino-Zucco (1) ayant constaté l'existence d'une grande quantité de névrine dans les corps surrénaux et d'une faible quantité dans le sang, d'une part ; ayant noté de l'autre la présence de névrine en quantité considérable dans l'urine d'un addisonien, d'autre part, pensèrent que c'est la névrine qu'il faut

1. *Archives italiennes de Biologie*, 1888-1894.

incriminer, que c'est elle la substance toxique.

A l'appui de ce cette opinion, Albanèse et Bometprouvent que l'action de la névrine est beaucoup plus considérable sur les animaux acapsulés que sur les animaux sains, qu'il faut une quantité beaucoup moins considérable de névrine pour tuer les premiers que pour les seconds. Lépine (1) arrive aux mêmes conclusions.

Pour la plupart des auteurs, ces substances auraient une origine musculaire, quelle que soit leur nature. C'est ce que laissent prévoir les recherches d'Albanèse ; si les animaux acapsulés sont plus sujets à la fatigue, si, chez eux, celle-ci est plus précoce, plus complète, plus persistante, n'est-ce pas parce qu'ils sont privés des organes qui normalement neutralisent les toxines provenant du travail musculaire et que, par suite, le moindre effort, en produisant des quantités appréciables de poisons non éliminés ni détruits provoque rapidement la sensation fatigue ? Si Abelous et Langlois ont remarqué la plus grande précocité d'apparition des phénomènes paralytiques dans les cas où, après décapsulation totale, on provoquait des mouvements de l'animal, c'est pour une raison tout analogue : accumulation dans le sang d'une plus grande quantité de substances provenant de la

1. *Riforma medica*, 1892.

nutrition musculaire d'action curarisante, d'où les phénomènes paralytiques.

La preuve de l'origine musculaire de ces substances est encore fournie par les expériences d'Abelous : un animal tétanisé ne réagit plus même à de forts courants, bien que le muscle soit encore directement excitable : il est passagèrement curarisé. Eh bien ce sont ces substances que doit normalement détruire la glande surrénale. Si la pratique disparaît habituellement de façon rapide, c'est que ces substances sont neutralisées ; mais que la fonction surrénale ne s'exerce plus, et la fatigue apparaîtra rapidement, et ne disparaîtra pas, même après un repos de longue durée.

Pour que la démonstration soit péremptoire, il faut établir la complète analogie entre les effets toxiques des substances accumulées dans l'organisme des animaux acapsulés et ceux des substances élaborées dans les muscles d'un animal sain fournis à un travail excessif. Cette analogie a été rendue évidente par Abelous qui, en injectant à des grenouilles l'extrait des muscles de grenouilles acapsulées et à d'autres l'extrait de muscles tétanisés a obtenu des résultats absolument comparables. Il y a donc plus qu'analogie, il y a identité entre les substances produites par le travail musculaire et celles qui s'accumulent dans le sang des animaux décapsulés.

Ces études nous fixent sur l'origine musculaire de ces substances toxiques ne nous indiquent pas la nature de celles-ci. Il est probable qu'elles appartiennent au groupe des leucomaïnes xanthiques ou créatiniques si bien étudiées par M. Gautier : tout ce que nous savons d'elles c'est qu'elles sont solubles dans l'alcool, qu'elles sont réductrices (1) et que si on les oxyde énergiquement, leur toxicité est très diminuée.

C'est donc, probablement par le mécanisme de l'oxydation que les corps surréniaux neutralisent ces substances toxiques : des grenouilles acapsulées auxquelles on injecte ces substances additionnées de quelques gouttes de permanganate de potasse résistent mieux, meurent plus tardivement. La propriété antitoxique découverte par Abelous, Charrin et Langlois serait donc élective : elle ne s'exercerait que vis-à-vis des substances provenant du travail musculaire.

Restent à étudier les propriétés physiologiques et les réactions du principe actif des capsules surrénales. Son injection provoque une action vaso-motrice immédiate, se traduisant par une élévation de pression artérielle et un ralentissement des battements du cœur. Pour Oliver et Schæfer dans cette expérience il y a participation évidente du système musculaire.

1. Abelous. *Soc. biologie*, 1896, p. 708.

aussi considèrent-ils les glandes surrénales comme donnant naissance à une substance agissant sur le système musculaire en général, et d'une façon particulière sur le cœur et les artères.

Cybulky ayant constaté que la section bulbaire empêche l'action de l'extrait, admet que le principe surrénal influence les centres vasomoteurs et non les fibres lisses des vaisseaux. Ces affirmations sont contredites par les recherches de Bield, Velich, Frænkel, Gottlieb, pour ce dernier l'extrait surrénal agirait non sur les muscles, mais sur les éléments des vaisseaux. Enfin Barraud rejette définitivement, en se basant sur l'expérimentation et la clinique, l'influence de l'extrait surrénal sur le système nerveux.

Quoiqu'il en soit de ces interprétations, l'injection d'extrait surrénal provoque une vasoconstriction qui a pu être utilisée en thérapeutique oculaire (1).

Cette action vaso-motrice est passagère et l'on doit se demander les causes, le pourquoi de cette influence éphémère.

Puisque il ne peut s'agir de l'élimination de l'extrait par les urines, il faut admettre que le principe actif des glandes surrénales est rapidement détruit dans l'organisme. De quelle façon ?

¹ 1. Voir thèse de Hallot. Paris 1897, 98 n° 100.

Il est détruit par oxydation, que cette oxydation soit due à un dégagement d'ozone par les globules rouges à l'intérieur de l'organisme (Pflüger) ou quelle reconnaisse comme cause des ferments spéciaux du sang : les oxydoses. C'est très probablement à ces oxydoses, dont l'action maxima est favorisée par une température de 36°, 40°, qu'est due la destruction du principe actif.

Cette action oxydante s'effectue-t-elle dans tout l'organisme ou dans certains organes, le foie en particulier ? Il est probable que bien qu'elle puisse s'effectuer dans tout l'organisme, elle s'opère surtout dans le foie : le foie jouerait le rôle d'atténuant vis-à-vis de l'activité de la substance des glandes surrénales, peut-être aussi le corps thyroïde et, cette neutralisation se fait pendant le passage du sang aux lymphatiques, comme le montrent les dernières expériences de MM. Camus et Langlois.

Pour nous résumer, nous dirons que les capsules surrénales méritent de prendre rang à côté des autres glandes défensives à sécrétion interne, à côté du corps thyroïde dont l'action a été élucidée grâce surtout aux travaux de M. Gley, à côté du pancréas du foie, de la rate, du corps pituitaire, des reins, de l'ovaire. Le rôle de ces capsules paraît être de neutraliser, probablement par le mécanisme de l'oxydation des substances extrêmement toxiques, d'origine musculaire, appartenant aux leucomaïnes, —

manifestement réductrices et douées de propriétés curarisantes. L'ablation totale des deux capsules laisse s'accumuler dans le sang ces substances toxiques qui agissent sur les plaques motrices des muscles, déterminant ainsi des paralysies : la mort, même, est le résultat de cette intoxication. Mais si on laisse en place une capsule ou un fragment de capsule, celui-ci va s'hypertrophier : à l'hypertrophie anatomique correspondra une suractivité fonctionnelle : pas d'accidents tant qu'il reste un fragment suffisant pour détruire les toxines musculaires.

Au lieu de laisser en place une partie plus ou moins considérable de la capsule, on peut greffer sous la peau un fragment de capsule saine : la survie est prolongée ; de même si l'on fait une injection intraveineuse ou sous-cutanée d'extrait de capsules ; de là est née l'idée thérapeutique actuelle ; mais nous ne pourrions la développer qu'après avoir montré comment on pourrait interpréter aujourd'hui le syndrome d'Addison, qu'après avoir exploré la physiologie pathologique des organes dont nous venons d'examiner la physiologie normale.

III. — *Physiologie pathologique des capsules surrénales, maladie d'Addison.*

S'il est vrai qu'expérimentalement, la mort chez les animaux acapsulés soit le résultat d'une

intoxication, est-il possible de prouver chez l'homme atteint de maladie d'Addison cette intoxication ? les symptômes cardinaux : asthénie, pigmentation, troubles gastriques peuvent-ils recevoir une interprétation rationnelle ? Oui, à la condition d'admettre que le syndrome d'Addison ne peut exister sans lésions plus ou moins étendues des capsules surrénales ou du moins de leurs fonctions, que dans tous les cas de maladie d'Addison véritable il y a insuffisance surrénale. Peu important en effet les causes du syndrome : qu'il s'agisse de dégénérescence tuberculeuse, comme c'est le cas le plus fréquent, ou de cancer, la chose n'a qu'une importance secondaire : ce qu'il faut, pour qu'il y ait maladie d'Addison, c'est une lésion des glandes, lésion progressive et capable de déterminer des altérations dans le fonctionnement de la glande, de provoquer l'insuffisance capsulaire, absolument comparable aux insuffisances rénale, hépatique, pancréatique.

Ceci étant posé, il convient de rechercher l'interprétation des principaux symptômes de la maladie d'Addison et de se demander s'ils ne trouvent pas une explication toute naturelle dans les mémorables découvertes des années précédentes. Parmi ces symptômes, le plus précoce comme le plus constant, le plus accentué, celui qui attire l'attention et du malade et du médecin avant tout autre, c'est la fatigue, l'état

extrême d'asthénie dans lequel se trouve le malade. Dès leurs premières recherches sur la physiologie surrénale, Abelous, Langlois et Charrin ont été frappés de la ressemblance qu'offrait la clinique avec les résultats expérimentaux et ont songé à étudier la courbe de cette fatigue chez des Addisoniens au moyen de l'ergographe de Mosso qui enregistre et le travail cause de la fatigue, et la rapidité et la forme de cette fatigue.

Le premier malade observé était tuberculeux avancé. Il a été comparé avec un tuberculeux dont les lésions étaient au même degré. Les tracés ont été pris avec le poids d'un kilogramme ; les contractions volontaires étaient effectuées toutes les deux secondes. Le malade atteint de syndrome d'Addison a vite été rendu incapable du moindre effort : le sujet témoin a pu, au contraire, fournir un travail plus long. Le 1^{er} sujet, épuisé au bout d'une minute quarante seconde avait fourni 750 grammètres et le second dans le même temps, en avait donné 1.115 sans être épuisé. Si l'on remplace le poids de un kilogramme par un double, l'impuissance est presque immédiate chez l'addisonien, et par suite le travail nul.

Le deuxième malade a fourni des résultats analogues. Mais ce qu'il faut bien se rappeler pour éviter toutes causes d'erreur dans des recherches de ce genre, c'est que la cause de la

fatigue dans la plupart de ces cas n'est pas univoque, et que, à côté des lésions surrénales, il faut faire une part importante aux altérations de l'état général, aux troubles cardio-pulmonaires que l'on trouve le plus souvent chez ces tuberculeux avancés que sont d'ordinaire les addisoniens.

M. Darrier (1), à l'occasion d'un cas observé par lui, a recherché la force dynamométrique du sujet : celui-ci amenait 30 kilogr. au premier essai, mais les épreuves successives donnaient chaque fois une diminution de quatre à 5 kilogr : les efforts paraissent donc l'épuiser rapidement et M. Darrier insiste avec raison sur l'épuisement rapide de la force musculaire et l'impuissance du malade à produire un effort soutenu, qui caractérisent nettement la théorie addisonienne.

M. Dupaigne, dans une thèse très documentée, a établi depuis expérimentalement que l'asthénie musculaire est proportionnelle à la gravité de l'état général. Un premier tracé pris dans un addisonien avec l'ergographe de Mosso a donné les résultats suivants : le médecin donnant une contraction par seconde et soulevant un poids 460 grammètres, tandis qu'un témoin, a fourni dans les mêmes conditions 3940 grammètres. Un mois après, une amélioration notable s'étant

1. *Archives de dermatologie*, 1895.

produite, le malade a fourni 4490 grammètres et le témoin 19420 grammètres. Ainsi, dans la première expérience, le malade a fourni un travail qui est, relativement à celui du témoin, dans la proportion de 1 à 8. 5. Dans la seconde, le rapport a été de 1 à 4. 3. Dont la réapparition relative de la force musculaire a coïncidé avec l'amélioration de l'état général.

Cet épuisement rapide ne peut pas ne pas faire penser aux expériences d'Albous et Langlois. Nous avons vu la fréquence, la précocité et la fatigue dans les cas de décapsulation totale des animaux. Mais il faut avouer que les paralysies, qui terminent constamment la scène dans les expériences de laboratoire ne figurent jamais au tableau clinique du syndrome d'Addison. Martineau (1), dans sa thèse, à eu le mérite d'insister sur ce point : l'asthénie, quelle que soit sa valeur, n'aboutit pas à la paralysie. Il est probable que le sang des addisoniens est toxique, mais la chose n'est pas démontrée.

Cependant le fait observé par Pantanelli, qui injecte de l'extrait surrénal à plusieurs sujets en expérience et obtient ainsi une augmentation de travail fourni laisse à penser que, pour moins nette qu'elles ne sont chez les animaux en expérience, les relations entre lésions surrénales d'une part et l'altération des forces de l'autre n'en présen-

1. Thèse de Paris 1864.

tent pas moins un grand degré de probabilité.

Moins évidents encore sont les rapports de la pigmentation et des lésions capsulaires, Brown-Séquard avait noté, lors de ses premières recherches, la présence dans le sang des animaux acapsulés de nombreuses granulations pigmentaires. Les expériences de Nothuaegel, entreprises pour vérifier ces résultats, ne le conduisirent à aucune conclusion précise. F. et S. Marino-Zucco injectent dans la capsule de lapins des cultures de pseudo-tuberculose, et constatent l'apparition et le développement sur la peau de taches ardoisées tendant à la confluence. Boinet a observé sur une quinzaine de rats acapsulés une infiltration de pigment noir dans les divers organes : ganglion lombaire, rate, tissu sous-péritonéal et sous-cutané. Mais jamais il n'a constaté l'existence de ce pigment soit dans la peau, soit dans les muqueuses. Par contre ce pigment noir existe parfois dans les parois de kystes du foie, dans l'épaisseur du poumon de rats doublement décapsulés.

Pour les auteurs qui admettent une relation de cause à effet entre l'insuffisance capsulaire et la pigmentation des téguments, celle-ci s'explique de la façon suivante : à l'état normal, les capsules surrénales secréteraient une substance ayant pour propriété de détruire tout ce qui, dans l'économie, pourrait se transformer en pigment : la glande est-elle gênée ou arrêtée dans

son fonctionnement, les substances pigmentogènes ne sont plus détruites : elles se transforment en pigment qui va colorer les téguments.

Mais on a pu en appeler de ces conclusions : tout d'abord la majorité des expérimentateurs n'a jamais réussi ni à constater cette pigmentation cutanée, ni même l'existence dans le sang de granulations pigmentaires, et il est assez remarquable que nulle part, il ne soit parlé de mélanodermie dans les travaux d'Abelous et de Langlois. A ces objections d'ordre physiologique on peut ajouter la possibilité de l'absence complète de pigmentation au cours de maladies d'Addison indiscutables, et réciproquement l'existence de pigmentations tégumentaires sans la moindre lésion surrénale.

Faut-il donc nier systématiquement les rapports entre les altérations capsulaires et la mélanodermie, ou plutôt la fabrication du pigment ? Il semble que les expériences de Pilliet (1) permettent de rejeter cette opinion trop exclusive. En injectant à des animaux une substance éminemment toxique, la toluyène-diamine, et en examinant ensuite les capsules surrénales, cet auteur a montré que l'on constate l'existence dans la zone médullaire, des produits de destruction de l'hémoglobine. Il est donc probable, dit-il, que les capsules jouissent d'une

1. Comptes-rendus de la Société de Biologie, 1894, p. 97.

action élective sur les substances pigmentaires d'origine hématique. C'est également dans ce sens que concluraient les recherches expérimentales de Petit (1) et Dupaigne (2) mais si l'on peut entrevoir actuellement des rapports entre la fonction surrénale et la pigmentation, la nature de ces relations encore bien peu connue, et il est consolant de constater à ce propos que la théorie nerveuse est aussi impuissante à nous fournir les preuves de l'origine sympathique, trophique, de la ménalodermie addisonienne.

Si l'interprétation de ces deux symptômes cardinaux n'est pas encore élucidée et si on peut la souhaiter plus conforme aux théories physiologiques actuelles, il n'en est plus de même de l'état général, qui manifeste un empoisonnement, qui traduit avec éclat « l'intoxication addisonienne ». C'est à M. Chauffard que l'on doit la première démonstration nette de cet état si voisin de l'insuffisance rénale, de l'urémie. Dans une remarquable leçon publiée en 1894 dans la *Semaine Médicale*, il rappelle que l'asthénie est la fonction de l'insuffisance capsulaire vis-à-vis des substances toxiques, et explique pourquoi l'expérimentation ne peut reproduire ni la pigmentation des téguments, ni

1. Pettit. Thèse de la Faculté des Sciences, Paris, 1896.

2. Dupaigné. Thèse de Paris, 1896.

les troubles gastriques si spéciaux des addisoniens. C'est qu'on ne peut, dit-il, établir aucune comparaison entre l'ablation des surrénales, procédé brutal « massif dans ses effets », et les lésions progressives, lentes de la maladie d'Addison dissociant successivement toutes les fonctions de la capsule et arrivant à réaliser le syndrome complet. Mais si l'expérimentation et la clinique ne peuvent coïncider pour ces causes, elles affectent néanmoins d'étroites analogies, et « que d'autres signes, dit encore M. Chauffard, sentent l'intoxication pour ainsi dire », l'intoxication si nette dans les études expérimentales. C'est ce que prouvent les observations de deux malades vus par lui. Dans le premier cas, il s'agit d'un italien âgé de cinquante ans, addisonien typique sans antécédent pathologique notable. Depuis un an, il est pris de dégoût persistant de tous les aliments ; il est sujet à des vomissements fibreux ou alimentaires fréquents ; ses forces ont beaucoup baissé, il a maigri de vingt-deux livres. Il accuse des douleurs variées, surtout lombaires, et présente la pigmentation caractéristique des muqueuses et des téguments. Le sommet gauche est légèrement induré ; les urines ne présentent rien d'anormal. Deux fois déjà le malade est entré pour crises d'intolérance gastrique, et deux fois le repos a eu rapidement raison de ces accidents. « C'est bien là le tableau d'une intoxication pro-

« gressive sous l'influence de la fatigue musculaire et d'une mauvaise hygiène, tendant à
« disparaître dès que le repos a permis l'élimination de la toxine accumulée.

Dans le deuxième cas, une dame de 25 ans, de santé délicate, est atteinte depuis des années de vomiturations salivaires et glaireuses. Aucune pigmentation des téguments. Elle va, espérant se remettre au climat de la Méditerranée, pour l'hiver de 1892 à Cannes : là elle se met à maigrir, perd ses forces, se pigmente ; elle est prise d'une anorexie complète et constante ; nausées brusques, très pénibles, suivies de vomiturations blanchâtres, quelquefois teintées de bile dans la matinée, au lever. Plus rarement survenaient de véritables vomissements alimentaires. Pas de bacilliose pulmonaire ; rien dans les urines. Mais le plus simple mouvement, l'acte de se lever, de faire un effort provoquait aussitôt une angoisse extrême et des vomiturations pénibles. Malgré quelques injections sous-cutanées de suc surrénal, l'angoisse augmente encore, les vomissements deviennent continus, l'insomnie apparaît, le pouls est à 150, le faciès est terreux, et la malade succombe dans l'asthénie la plus complète. Comment étiqueter ces grands accidents terminaux d'intolérance gastrique, d'asthénie, de tachycardie ? ne ressortissent-ils pas à une intoxication de type curarisante et déterminant sur les nerfs du cœur

et le muscle cardiaque une tachycardie paralytique. Et ne faut-il pas rapprocher de ces cas ceux qui se terminent par diarrhées profuses, sueurs froides, collapsus cardiaque, convulsions tétaniformes ou épileptiformes, hypothermie, coma ? Ces fins diverses, mais non rares, de la maladie bronzée sont toutes réunies par un lien commun : elles portent toutes la signature de l'intoxication.

Mais Chauffard admet qu'à côté de ces symptômes évidemment d'ordre toxique, il en est telle la pigmentation, qui sont assurément d'autre nature, d'origine nerveuse. Il ne saurait entrer dans notre plan d'exposer ici la théorie nerveuse de la maladie d'Addison, qui, si elle est admise, enlève toute base aux méthodes de l'opothérapie, mais nous voulons rappeler en passant les recherches d'Alexais et Arnaud (1), les faits de Raymond (2), de Brault et Perruchet (3) où des lésions des plexus nerveux péri-rénaux coïncidaient avec l'apparente intégrité des capsules surrénales. Aussi pour expliquer ces faits, Chauffard admet-il une théorie mixte, éclectique en laquelle se concilient les troubles d'origine nerveuse, comme la pigmentation, et ceux de nature toxique, telle l'asthénie et l'intolérance gastrique.

1. Alexais et Arnaud. *Revue de Médecine*, 1891.

2. Thèse de Guay. Paris, 1893.

3. *Semaine Médicale* (1892, p. 23).

Il me semble bien qu'une autre théorie soit possible. Nulle discussion possible dans les cas où les lésions des glandes surrénales sont évidentes : il y a insuffisance capsulaire de cause matérielle, mécanique. Mais lorsque les organes sont sains en apparence, c'est leur fonction qui est atteinte : il y a insuffisance fonctionnelle.

Quant aux causes de cette insuffisance fonctionnelle, elles sont peu communes et semblent surtout liées à des altérations nerveuses.

Il n'en reste pas moins que la fonction peut-être profondément altérée sans que l'organe surrénal soit en apparence atteint : comme le fait justement remarquer M. Landouzy il n'y a pas une maladie d'Addison, mais un syndrome d'Addison traduisant non une maladie donnée, mais une méiopragie viscérale de causes quelconques. Ainsi que nous l'avons déjà dit, et nous ne craignons pas de nous répéter, peu importe la lésion des capsules surrénales, qu'il s'agisse de tuberculose comme c'est le cas le plus fréquent, de néoplasie, de syphilis (Lacase, Gauthier, Chipieromitch) etc : ce qui importe, c'est l'insuffisance fonctionnelle surrénale, très justement comparée à l'urémie ou à l'insuffisance hépatique. Et c'est parce que, logiquement, on pouvait attribuer la plupart des éléments constitutifs du syndrome non spécifique d'Addison ou à une insuffisance de la fonction surrénale que l'on a eu l'idée de venir au secours de la

fonction défaillante en lui donnant ce qui lui manque, à introduire dans l'organisme, pour suppléer et remplacer la fonction spécifique altérée ou supprimée de la glande, de la substance surrénale saine, et c'est de cette idée qu'est née l'opothérapie surrénale chez les Addisonniens.

II. — OPOTHÉRAPIE SURRÉNALE

I. — *Historique expérimental et clinique.*

L'opothérapie surrénale n'est qu'un fait particulier de l'opothérapie, méthode thérapeutique générale dont l'idée première revient à Brown-Séquard. Dès 1869 ce physiologiste professait « que toutes les glandes, qu'elles aient des « conduits excréteurs ou non, donnent au sang « des principes utiles, dont l'absence se fait sen- « tir, quand elles sont extirpées ou détruites par « la maladie ». Ce sont justement ses travaux sur les glandes surrénales qui l'avaient amené à cette conclusion, et il l'étend à d'autres organes et en particulier au testicule. Les résultats obtenus par lui le conduisant à cette affirmation capitale, sur laquelle est basée toute l'opothérapie : « les manifestations morbides qui dépendent chez l'homme, de la sécrétion intense

« d'un organe, doivent être combattues par les
« injections d'extraits liquides retirés de cet or-
« gane, pris chez un animal en bonne santé. »
Telle est la base fondamentale de cette nou-
velle méthode thérapeutique que l'on a pu
appeler la séquardothérapie, que l'on nomme
encore organothérapie, médication par les essais
d'organe, et à laquelle M. Landouzy a donné le
nom qui a fait fortune d'opothérapie (ὄπος suc
θεραπευτικ cure) : c'est la cure par les sucres des vis-
cères.

C'est en 1891 que MM. Abelous et Langlois
recherchent pour la première fois si l'injection
d'extrait capsulaire en solution aqueuse à des
cobayes décapsulés ne produirait pas une dimi-
nution dans l'intoxication et un arrêt dans la
marche rapide des symptômes qui emportent
ces animaux. Ils notent que les animaux ayant
subi cette injection présentent une survie dou-
ble de celle des animaux qui n'ont pas été in-
jectés, et que les convulsions annonçant la mort
à brève échéance sont supprimées. Brown-Sé-
quard obtient des résultats absolument analo-
gues ; chez la grenouille l'extrait non plus alcoo-
lique, mais aqueux a pu donner une survie de
douze jours. De même la greffe a prolongé cette
survie.

Les auteurs qui se sont occupés depuis de
cette question ont recherché l'effet produit par
les injections sur les animaux sains, et ont

montré qu'elles agissaient comme un tonique vasculaire : c'est ce qui résulte des expériences d'Olivier, de Schafer, de Rolleston, de Cibulsky. Ce dernier physiologiste prouve que l'injection d'extrait aqueux de capsules surrénales chez des animaux acapsulés les remet en bon état, mais d'une façon toute temporaire ; si l'on refait une nouvelle injection, nouveau mieux ne durant guère plus d'un quart d'heure. Chez les animaux sains injectés, on observe une élévation de la tension sanguine qui ne se produit pas si l'on a pris le soin de couper au préalable la moelle cervicale. De même, le ralentissement du pouls que l'on note dans cette expérience n'apparaît pas lorsque on a sectionné les pneumogastriques. Ceci montre que l'extrait capsulaire n'agit sur les vaisseaux que par l'intermédiaire du système nerveux. Enfin, vient-on à injecter des quantités considérables d'extrait, les animaux meurent avec des hémorrhagies cérébrales et de l'œdème pulmonaire.

Enfin on a cherché à élucider les causes de variabilité d'action des extraits. Pour M. Dubois, plus l'animal est fatigué, moins il résiste à l'injection, plus vite il est intoxiqué. La toxicité des extraits varie non seulement avec les individus, mais avec l'âge ; d'autant plus forte que le sujet est plus jeune ; elle est plus grande chez un animal sauvage, chez un animal fatigué ou mal nourri. Les poisons microbiens font

varier aussi la toxicité; sont-ils en faible quantité, toxicité accrue; sont-ils abondants et ont-ils déterminé des lésions notables de glandes surrénales, la toxicité des extraits de celles-ci sont diminuées.

Enfin la toxicité dépend et de la partie de la glande qui a été prise et de la préparation de l'extrait. La zone médullaire fournit une substance plus énergique que la zone corticale. Les extraits alcooliques contiennent une substance paralysante, les préparations glycerinées une substance vaso-motrice.

Plus récemment M. Caussade a obtenu des résultats intéressants en faisant pendant plusieurs mois des injections d'extrait à des cobayes. Ceux-ci ont présenté une hypertrophie notable et persistante des capsules surrénales, qui sont restées volumineuses plusieurs mois après la cessation des injections.

Chez l'homme atteint de maladie d'Addison, on a pensé de bonne heure à faire des injections d'extrait surrénal, pour redonner à son organisme les substances que ne pouvaient plus lui fournir les capsules surrénales altérées dans leur fonction, pour « suppléer à une défaillance fonctionnelle par un apport adéquatement fonctionnel suivant l'heureuse expression de M. Landouzy.

C'est en 1892 que MM. Abelous, Charrin et Langlois ont tenté la première injection sur

un addisonien. Mais le patient, tuberculeux à la phase cavitare, est mort trop rapidement pour que les expériences aient été concluantes : on a noté toutefois que l'injection d'extrait de capsules provoquait une abondante diurèse. M. Chauffard a essayé dans le second cas dont nous avons relaté plus haut l'observation l'injection glycerinée d'extrait capsulaire. Il a donné d'abord 1 c. c. par jour de l'extrait préparé par M. d'Arsouval, puis est allé 2 et même 3 c. c. Il a noté que les injections étaient douloureuses et qu'elles n'influaient en rien sur la marche de la maladie si même elles ne provoquaient pas des troubles d'intolérance gastrique.

La même année, 1894, M. Langlois a fait deux nouveaux essais, mais non concluants définitivement, car dans le premier cas le malade très amélioré est parti trop tôt dans son pays pour qu'on puisse savoir si l'amélioration s'était maintenue, quand au second malade il a refusé de se soumettre au traitement en alléguant les douleurs extrêmes de l'injection.

Les malades soignés par Foa, Peliacani, Luco sont morts rapidement après les injections, et ces auteurs ne sont pas loin d'établir un rapport de cause à effet entre la thérapeutique employée et l'issue fatale. Le fait est attribué alors à ce que ces injections étaient aqueuses, d'où possibilité de la présence d'une substance toxique, la névrine. Maragliano, qui avance cette der-

nière hypothèse, dit avoir tiré meilleur parti des injections d'extrait glycériné chez un addisonien neurasthénique. La faiblesse, particulièrement, avait tant diminué que dès la dixième injection le malade, alité auparavant, commence à se lever et à marcher.

Des trois cas d'Oliver, le premier n'a pas de valeur, le traitement n'ayant pu être continué pendant assez longtemps. Dans les deux autres observations les malades ayant ingérés de l'extrait surrénal eurent une diminution des troubles digestifs et une augmentation de poids, mais la pigmentation ne fut nullement modifiée. Il y aurait eu aussi amélioration notable, et particulièrement cessation des troubles gastriques chez une femme traitée avec le même procédé par Rolleston. Négatif, par contre a été le résultat dans le cas de Grainger Steivart.

En 1893, M. Pitres cite deux observations où l'opothérapie surrénale a plutôt produit une aggravation de l'état général ; Faisans signale à la suite des injections, la disparition de la pigmentation alors qu'aucun des autres symptômes n'était même atténué, fait exactement inverse de ceux observés par Roller. Dans le cas de Darier le malade a reçu tous les deux jours, une injection de un cc. d'extrait glycériné, mais il est survenu un phlegmon de la fesse qui a engagé le malade à cesser définitivement le traitement. Enfin, M. Marie constate dans un cas personnel

l'intolérance pour des doses de 0,50 egr. de capsules fraîches.

Pendant l'année 1896, le malade de M. Dieulafoy a éprouvé une amélioration notable des symptômes addisoniens, mais cette amélioration n'a été que temporaire et a disparu lorsque le malade a voulu reprendre son travail. Le cas d'Oster a procuré aussi une grande amélioration, tandis que Murrel n'a observé aucun effet favorable après le traitement surrénal.

Spillmann, la même année, a eu à soigner un homme de 44 ans, faible, non alcoolique, mais asthmatique et addisonien. On a fait régulièrement à ce malade à partir de mai des injections sous-cutanées de suc capsulaire tous les deux jours à doses de 1 c. c. ; les forces sont relevées ; l'appétit venait et le malade engraisse de 4 kilogs. Mais, à la suite d'une altercation avec un de ses voisins l'asthémie et le marasme reparaissent ; l'anorexie est absolue et le malade meurt dans une syncope. Schilling note un temps d'arrêt dans l'évolution de la maladie, mais la mort n'en survient pas moins. Les faits de Stockson et de Lanson ne se sont pas concluants ; celui de Tonoli est plus significatif : cet auteur aurait guéri une maladie d'Addison par l'extrait de capsules surrénales. Ringer et Phear apportent un nombre relativement considérable d'observation de la maladie d'Addison traitée par l'extrait de capsules surrénales : sur neuf cas on a noté

cinq cas d'amélioration passagère, une d'aggravation, deux malades sont restés stationnaires, enfin un a succombé. Les vomissements ont paru diminuer, mais non supprimés par ces injections (Parkinson, Turney, Vale Whites etc).

En 1897, M. Galliard (1) traite par l'ingestion de capsules surrénales une femme atteinte de maladie d'Adison sans obtenir, lui non plus, de changement notable. M. Widal, dans un autre cas, fait ingérer au malade des capsules surrénales de mouton crues et hachées dans du bouillon. La dose est portée peu à peu à 12 grammes par jour. Deux semaines après le début du traitement les forces se relèvent : le malade commence à marcher dans sa chambre. Son poids augmente de quatre kilogrammes. Après 3 mois de séjour, le malade quitte l'hôpital très amélioré ; les vomissements sont devenus très rares. Mais un mois après il revient avec une asthénie extrême, de fréquentes et violentes crises gastriques, une tendance marquée aux syncopes ; le traitement opothérapique n'est pas supporté et le malade finit par être emporté dans une syncope. (1) En somme, dans ce cas, l'amélioration rapide n'a été qu'éphémère et n'a porté que sur la seule asthénie. A propos de ces cas, M. Hayem a rappelé qu'il avait soigné par

1 Le prurigo dans la maladie d'Addison. M. Miliou. *Gazette hebdomadaire*, 6 juin 1897.

la médication surrénale un addisonien avancé. Chez ce malade, la dose de 10 à 15 grammes de capsule de veau ne devait pas être dépassée sous peine de provoquer de graves accidents d'intolérance gastrique. Une amélioration notable, portant surtout sur l'asthénie, ne dura que quelques mois; un nouvel essai de traitement surrénal ne put être supporté et le malade finit par succomber. De ce cas se rapproche assez l'observation personnelle que nous relatons à la fin de ce travail : le malade addisonien a été vainement traité par l'opothérapie; celle-ci a provoqué rapidement chez lui des symptômes d'intolérance gastrique et n'a pas empêché l'issue fatale.

Dans notre observation, nous n'avons remarqué aucune amélioration imputable à l'opothérapie; au contraire, la maladie a marché avec une rapidité déconcertante, et il semble même que les vomissements aient été produits par l'ingestion ou l'injection des produits capsulaires, puisqu'ils survenaient immédiatement après l'administration de ce médicament et cessaient lorsqu'on en cessait l'administration.

En opposition avec les insuccès thérapeutiques, M. Bécclère a cité récemment un beau cas de guérison d'un addisonien traité par l'opothé-

1. Soc. médicale des hôpitaux, 25 février 1893, et Thèse de Robin. Paris, 1897-1898.

rapie, guérison qui dure depuis trois ans (1). Voici le résumé de cette observation extrêmement intéressante, puisque elle est le seul cas indéniable de guérison par le traitement surré-mal. Un jeune homme de 24 ans, entré le 20 juin 1894 à Saint-Louis, chez M. Ducastel, pour une éruption prurigineuse avec taches pigmentaires. Pas d'antécédents héréditaires ; à l'âge de 8 ans, il a eu une pleurésie gauche qui a duré six mois. A 20 ans, une bronchite. Depuis cette époque, il a toujours un peu toussé et a même eu de légères hémoptysies. Pas de syphilis ; une uréthrite légère et de peu de durée. Le début de sa maladie remonte à quinze mois et a été marqué par une asthénie rapidement progressive qui l'a obligé de quitter son métier. Depuis, il a toussé davantage et notablement maigri. En février, sept mois après le début de la maladie, il a commencé à s'apercevoir sur divers points de son corps de la présence de taches brunâtres. Ces taches augmentant d'étendue et les forces diminuant de jour en jour, le malade est entré à l'hôpital. Ses téguments présentent une teinte brunâtre ; le scrotum et la verge sont presque noirs, et les points où la peau a été mécaniquement irritée sont devenus le siège d'une pigmentation accentuée. La muqueuse gingivale est brunâtre par place. Au mo-

1. *Idem.*

ment de son entrée, le malade présente des signes de pleurésie sèche. Les urines sont normales.

Dans le courant du mois d'août, apparaissent les troubles digestifs, caractérisés par des vomissements matutinaux et pituiteux, et les douleurs lombaires se propageant à droite le long des nerfs intercostaux, et accompagnées de céphalalgie parfois intense. L'amaigrissement fait du progrès et lorsque le malade se rend à l'asile de Vincennes, le 10 septembre, il a perdu 9 livres de son poids. Son état s'aggrave pendant son séjour à l'asile et le malade rentre chez M. Bécère au bastion 29, en octobre 1897. Il est mis au repos, et à un régime se composant de 1 litre 1/2 de lait, 100 gr. de viande crue et 2 œufs par jour ; les tracés ergographiques montrent une diminution de résistance à la fatigue hors de proportion avec l'énergie musculaire qu'il a conservée. Huit jours après son entrée le malade est soumis au traitement surrénal, le 1^{er} jour (18 octobre) il absorbe 4 capsules surrénales de mouton, pesant ensemble 20 grammes, et mêlées à la viande crue. Les jours suivants, ingestion de capsules surrénales fraîches de mouton, de veau, de bœuf, à dose de dix à vingt-cinq grammes par jour. Le 26 octobre le traitement est suspendu pendant quelque temps : il n'a pas provoqué de phénomènes d'intolérance, mais n'a amené aucune amélioration. L'énergie

musculaire a encore diminué. A partir du 2 novembre jusqu'au 15, nouvelles ingestions de capsules surrénales fraîches de veau, sans aucun changement en mieux.

A partir du 16 novembre, les injections sous-cutanées d'extrait surrénal sont substituées à l'ingestion de capsules fraîches. Cet extrait est hydroglycériné et dosé de façon telle que 1 cc. de la solution contienne 25 centigrammes de capsule surrénale de veau. Ces injections soit de 1 cc., soit de 2 sont continuées jusqu'au 24 novembre : elles sont douloureuses, ne déterminent aucun accident, mais ne modifient en rien l'énergie musculaire ; le traitement est cessé jusqu'au 3 décembre, puis repris à cette date, jusqu'au 24 décembre. Interrompue jusqu'au 2 janvier 1895, il est repris neuf jours : à partir de ce moment, les forces reprennent, les troubles digestifs diminuent, l'état général s'améliore et la résistance à la fatigue s'accroît lentement ; le malade reçoit une nouvelle série d'injections quelques jours pendant les mois de janvier et février : le 4 mars, il a pris en tout 50 cc. d'extrait hydroglycériné de capsules surrénales de veau en quarante-trois injections, il avait déjà ingéré 300 grammes de capsules surrénales de mouton, de bœuf et de veau, puis 26 capsules surrénales de veau, soit au total 450 grammes de parenchyme surrénal. Ce traitement avec des interruptions de plus en plus prolongées, a duré

quatre mois et demi. Les forces viennent rapidement, le malade gagne 10 livres en trois mois et peut, dès la fin de décembre, reprendre un travail ; en mai, il peut être considéré comme revenu à l'état normal : au dynamomètre à pression, il dépasse cent kilogrammes ; il est capable de faire de longues marches sans fatigue ; la mélanodermie s'est beaucoup atténuée, sans disparaître totalement.

Telle est, résumée l'observation de ce malade, qui présente un intérêt majeur, car elle est un des cas les plus nets, d'amélioration très notable et constante de la maladie d'Addison par l'opothérapie surrénale. Avant de discuter les causes d'échec de la plupart des tentatives et le mécanisme de la guérison dans ce cas, il convient d'étudier les différentes modalités de cette opothérapie, car il est bien évident que suivant la préparation de l'extrait, suivant que l'on se sert d'extrait alcoolique, ou aqueux, ou glyceriné, les effets seront différents ; l'ingestion de capsules fraîches ou desséchées ne donnera pas les mêmes résultats que l'injection d'extraits, et, aussi devons-nous d'abord fixer les différentes méthodes de traitement par l'opothérapie surrénale.

II. — *Thérapeutique surrénale.*

L'introduction dans l'organisme malade de la substance surrénale saine a été tentée de trois

façons différentes : tantôt on a essayé de greffer des fragments de capsules surrénales, tantôt on a confié l'absorption à la voie digestive, tantôt enfin on a usé de l'injection sous-cutanée.

La greffe a donné des résultats déplorables (Jaboulay) : elle est justement abandonnée à l'heure actuelle.

L'ingestion de capsules fraîches d'animaux a été proposée et exécutée d'abord par M. Béchère en octobre 1894. Elle a été rendue possible grâce à la découverte de Stowith relative à l'opéothérapie thyroïdienne. Cet auteur a montré que l'ingestion du corps thyroïde était suivie des mêmes effets que son injection sous-cutanée. Ces découvertes vérifiées par un grand nombre d'auteurs ont amené à essayer l'injection de glandes surrénales dans la maladie bronzée : l'homologation était d'autant plus justifiée qu'un parallèle étroit peut être établi entre le corps thyroïde et les capsules surrénales tant au point de vue physiologique que pathologique et M. Béchère a eu le mérite d'essayer le premier cette médication, reprise ensuite par M. Marie⁽¹⁾ qui a proposé de donner le nom d'organothérapie à ce mode de l'opothérapie. M. Dupaigné⁽²⁾ en a cité un cas dans sa thèse. MM. Hayem, Widal et Galliard ont traité aussi leurs malades par ce procédé.

1. Thèse d'Epelbaum. Paris, 1894.

2. Thèse de Paris, 1896.

Les glandes surrénales destinées à l'opothérapie ont été empruntées au bœuf, au mouton, au veau. Elles n'ont pas donné, des résultats identiques. Le fait était facile à prévoir. C'est ainsi que M. Béchère a pu aller jusqu'à vingt et trente grammes de capsules de veau en un jour sans provoquer le moindre signe d'intolérance. Dans le cas de M. Hayem on n'a pu dépasser quinze grammes par jour. M. Marie n'a pu approcher, même de loin, de ces doses, et n'a pas donné plus de un à deux grammes comme dose quotidienne. M. Dupaigne (1) a du rester en deçà de trois grammes. En dehors des susceptibilités individuelles qui jouent sans nul doute un rôle capital dans l'apparition des phénomènes d'intolérance, il faut se rappeler que les glandes surrénales du veau étant rarement altérées comme l'a remarqué M. Marie, agissent par toute leur substance, tandis que les capsules du bœuf sont souvent le siège de lésions (Marie) capable de neutraliser, de détruire une partie du fonctionnement de ces organes. Enfin M. Pellit (2) a montré que l'activité physiologique des glandes des animaux jeunes est très considérable, d'où l'explication de ce fait qu'elle provoque rapidement des accidents d'intolérance si l'on dépasse quelque peu la dose.

1. *Loco citato*, p. 106.

2. *Thèse Faculté des Sciences*, 1896.

Donc il faut choisir des animaux jeunes, puisque chez eux la fonction est la plus active : il faut, autant que possible ne pas prendre des capsules de bœuf, car la fréquence leur altération rend leur action infidèle.

Sous quelle forme, maintenant doit être donné le médicament ? Convient-il de le prendre en morceaux, ou réduit en bouillie ? Les expériences physiologiques montrent que c'est le second procédé qui doit être préféré. Les capsules prises sur des animaux fraîchement égorgés sont ouvertes comme un rein, le contenu de la capsule fibreuse est gratté et haché menu, en ayant bien soin de ne pas perdre le suc qui s'échappe pendant cette opération (Dupaigne).

Il importe moins de savoir si cette bouillie doit être ingérée seule ou si, dans le cas où l'on voudrait l'accompagner d'un aliment, si le choix de cet aliment a quelque intérêt, M. Dieulafoy enfermait la glande desséchée dans de la gélose ; M. Béchère additionnait cette glande surrénale de viande crue hachée. D'autres ont mêlé ce hachis de glandes au bouillon, aux purées : la chose n'a qu'un intérêt secondaire.

Lorsqu'au lieu d'employer les glandes fraîches on veut les utiliser desséchées, on n'a qu'à opérer cette dessiccation dans le vide à la température de 20 à 25°, que l'on peut faire monter au besoin jusqu'à 50° et même davantage.

Il est des cas, où par suite de l'intolérance gastrique, on ne peut songer à l'irrigation stomacale. La voie rectale pourrait alors être utilisée : ses avantages sont considérables. Nous n'avons pas de cas à citer concernant ce mode d'absorption digestive, mais l'on peut dire qu'une objection semble s'opposer à cette méthode. Si en effet l'on administre l'organe entier, seuls les principes de la glande soluble dans le liquide véhicule seront absorbés. Peut-être pourrait-on alors provoquer dans le rectum une véritable digestion artificielle en se servant d'extraits déjà solutilisés, comme la dose a déjà été faite pour le foie.

L'injection sous-cutanée d'extrait surrénal a été aussi fréquemment employée. Comment préparer cet extrait ? L'animal étant choisi, on enlève ses capsules surrénales encore fraîches, on les coupe en très petits morceaux, on fait macérer 24 heures ces petits morceaux dans une quantité égale de glycérine : puis on ajoute une quantité de solution saline à 25/1000 égale au poids total de la glycérine et des capsules ; il faut maintenant stériliser, et c'est là le moment délicat, car la stérilisation à l'étuve, procédé qui semble le plus pratique, peut parfaitement altérer, modifier les propriétés de l'extrait que l'on prépare. De même la filtration à la bougie sous pression d'acide carbonique, suivant la méthode d'Arsonval, présente aussi de

graves inconvénients. Quoiqu'il en soit, ce liquide est recueilli dans des tubes stérilisés préalablement, et que l'on ferme à la hampe après les avoir remplis : l'extrait est prêt à servir.

Telles sont les différentes modalités de l'opothérapie surrénale ; la greffe, peu usitée, l'absorption digestive et l'injection sous-cutanée. L'absorption stomacale provoque souvent des accidents d'intolérance ; les injections sont douloureuses et peuvent, malgré toutes les précautions d'asepsie, donner lieu à des accidents infectieux, comme dans le cas de M. Darier (1). Ces raisons suffisent-elles à expliquer la fréquence des échecs de la méthode, ou bien faut-il attribuer celle-ci, non plus à une faute technique, telle que l'administration d'une dose trop forte, mais à l'extrait surrénal lui-même, dont l'action, dont les effets ne seraient pas encore assez connus pour tenter une thérapeutique efficace ? C'est ce qu'il nous reste à étudier.

III. — *Appréciation des résultats obtenus.*

Si l'on observe une liste comparative des succès et des échecs obtenus par l'opothérapie ad-

1. Darier. *Archiv. de phys.* 1895.

disonienne, il est facile de se rendre compte que le nombre des seconds l'emporte sur les premiers et que, sauf le cas de M. Bécclère, il y a bien peu de cas indiscutables d'amélioration soutenue dans la maladie bronzée obtenus par l'action des sucs surrénaux. Dans le 1^{er} cas d'Abelous, Charrin et Langlois, l'injection n'a été suivie que d'une diurèse abondante et n'a pas empêché une mort rapide chez un malade déjà cachectique, à vrai dire. M. Chauffard n'a noté aucune amélioration à la suite de huit injections ; M. Galliard arrive aux mêmes conclusions ; les résultats ont été tout aussi négatifs dans les cas de Grainger Hewars, Darier, Murel, etc., etc.

A côté de ces cas où l'injection d'extrait de capsules n'a du moins pas nui aux malades, il faut citer les observations de M. Pitres où elles ont provoqué une aggravation rapide et notable de l'état général, et rappeler que Zucco, Foa, Pellacani attribuent aux injections la mort de leurs sujets.

Inversement quelques rares auteurs ont noté l'amélioration de certains symptômes et particulièrement l'asthénie. Dans un cas de Langlois l'asthénie et anorexie ont diminué réellement à la suite de l'injection ; Maragliano a obtenu des résultats analogues chez un addisonien neurasthénique, mais la coïncidence de la neurasthénie doit laisser subsister quelques doutes

sur l'efficacité du traitement par les injections d'extrait ; dans deux cas, Olivet a obtenu une augmentation de poids et une atténuation des troubles gostriques : de même Rolleston. La mélanodermie a disparu dans un cas unique de Faisans à la suite de l'opothérapie. Le malade de M. Dieulafoy a retiré un bénéfice certain, mais éphémère du traitement.

Ce sont là des demi succès, si nous osons ainsi dire. Que l'asthénie, que les troubles digestifs si pénibles pour le malade aient disparu, voire momentanément à la suite de l'opothérapie surrénale, c'est là un point évident et nullement négligeable, mais il y a loin de ces rémissions temporaires à la guérison totale avec disparition complète des éléments morbides qui constituent le syndrome addisonien, et amélioration définitive de l'état général. Il n'y a que le cas de M. Béclère qui paraît concluant, et encore avec quelques réserves. Essayons donc, à propos de ce cas, de rechercher le mécanisme de l'opothérapie chez les addisoniens. Celui-ci est encore bien obscur, et il faut supposer que les glandes surrénales n'étant pas encore détruites totalement, l'extrait surrénal « favorise l'hypertrophie compensatrice des portions demeurrées saines du parenchyme glandulaire » (Béclère) (1). Ainsi s'expliquerait la lenteur, la

1. *Loco citato.*

longue durée de son action, et de plus cette hypothèse s'appuie sur les expériences de M. Caussade qui a provoqué l'hypertrophie capsulaire par l'action longtemps continuée des injections sous-cutanées de glande surrénale chez les animaux sains. Telle est l'hypothèse que suggère M. Bécclère.

Mais ce médecin fait lui-même des réserves sur l'efficacité absolue de l'opothérapie dans le cas qu'il a observé. On sait qu'au cours de la maladie d'Addison on peut observer des rémissions parfois longues, pouvant durer même quelques années. D'ailleurs ces rémissions ne s'observent-elle pas aussi dans la tuberculose, et la maladie bronzée n'est-elle pas le plus souvent d'origine tuberculeuse. Que cette infection subisse un arrêt dans son évolution, que les lésions capsulaires d'origine bacillaire ne progressent plus, et la maladie d'Addison semblera présenter une guérison temporaire. Est-ce d'un cas semblable qu'il s'agit actuellement ? La question est impossible à résoudre, et M. Bécclère, déclare que « à qui voudrait soutenir qu'il s'agit « d'une coïncidence et que, sans l'opothérapie, « ce malade aurait guéri de même, je ne vois « pas quelle preuve décisive du contraire pour- « rait être donnée. »

En somme, dans l'état actuel des choses, et sans vouloir nullement désespérer de l'opothérapie, cette thérapeutique de l'avenir, il est per-

mis de dire que les résultats n'ont pas été aussi bons qu'on pouvait l'espérer et que nous ne sommes pas encore en puissance du traitement spécifique de la maladie bronzée. C'est cette idée qu'expriment MM. Gilbert et Carnot dans leur communication au Congrès de Montpellier de cette année (1) : voici ce qu'ils disent textuellement à ce propos :

« L'opothérapie surrénale, sur laquelle on
« avait fondé de grandes espérances, paraît n'avoir
« donné jusqu'à présent que de faibles résultats.

« L'étude de l'extrait capsulaire le montre
« complexe, très toxique à rôle vaso-moteur
« brusque, énergique, passager. De son étude ne
« paraît se dégager aucune propriété thérapeu-
« tique bien nette, sauf peut-être des propriétés
« vaso-constrictives ».

« De même l'opothérapie expérimentale n'a
« encore fourni que des résultats médiocres.

« Cliniquement, le problème est encore
« moins net. On n'a guère appliqué ce traite-
« ment qu'à la maladie d'Addison : or, si la
« majorité des cas présente une altération cap-
« sulaire d'autres en sont dépourvus ; beaucoup
« d'altération capsulaires ne présentent pas cette
« symptomatologie.

« Il n'est donc pas étonnant que dans quel-
« ques cas le traitement ait paru nocif ; dans

1. Avril 1898, *Presse Médicale*, p. 211.

« d'autres il n'a donné aucun résultat ; dans un
« certain nombre un des symptômes seul fut
« amendé ; dans quelques-uns très rares, la
« guérison survint. »

Il serait extrêmement intéressant de préciser la cause de ces insuccès, et d'expliquer pourquoi le symptôme qui est le plutôt amélioré par le traitement est l'asthénie. Il est évident, que le repos au lit a sa part dans les résultats obtenus, et particulièrement dans l'amélioration de l'asthénie (Widal).

D'autre part, et c'est là une nouvelle remarque très juste de M. Widal, il est bien probable que le degré, la topographie et la nature des lésions de la capsule, joue un rôle dans la variabilité de ces effets. Une dégénérescence cancéreuse des glandes surrénales, par la rapidité de sa marche, de son envahissement, doit laisser moins de prise au traitement qu'une lésion d'évolution plus lente, laissant longtemps intacte une partie notable de la substance capsulaire. Pour la même raison, une tuberculose débutante des glandes surrénales doit offrir moins de difficultés à la thérapeutique qu'une caséification totale des deux capsules. Enfin les expériences de M. Dubois laissent soupçonner que les deux zones, médullaires et corticales, ne jouissent pas des mêmes propriétés et que suivant l'altération de l'une ou de l'autre, on notera des effets pathologiques différents.

Ainsi donc les variations thérapeutiques et les échecs de l'opothérapie peuvent tenir à l'organisme vacciné. Mais ils ne dépendent pas seulement de l'individu récepteur : ils dépendent encore et surtout de la préparation de l'administration des glandes surrénales.

Pour ce qui est de l'administration, les auteurs n'ont peut-être pas assez vu la différence profonde qui devait séparer les ingestions des injections. Les deux ne sont pas comparables comme effets, et les injections elles-mêmes varient suivant qu'elles sont veineuses ou sous-cutanées. C'est ce que prouvent les expériences de Hallot (Th. Paris, 1897-1898). Pour éliminer toutes les causes d'erreur, M. Hallot s'est constamment servi du même produit, provenant du même animal, préparé suivant la même formule. L'extrait glyceriné de capsules de bœuf a été injecté en quantités égales à des lapins de poids à peu près égal et soumis au même régime. Ces expériences ont montré que l'injection intra-veineuse de 1 centimètre cube de cet extrait, dilué de 1 centimètre cube d'eau et correspondant à 1 gramme animé de glande fraîche a causé la mort en 40 minutes environ. L'injection d'une même quantité du même mélange par la voie sous-cutanée a dû être répétée sept fois pour déterminer la mort. Voici qui démontre la différence d'action des deux méthodes, la méthode par injection veineuse amenant des résultats plus

rapides et plus intenses que l'injection sous-cutanée. Le fait tient sans doute à ce que dans le premier cas la dose massive qui pénètre dans le sang ne peut être oxydée lentement et progressivement neutralisée comme dans le second cas. C'est là un fait qu'il sera bon de se rappeler en thérapeutique (1).

Quant à la préparation des extraits, c'est elle surtout qu'il faut incriminer. Dubois a montré que les extraits de capsules jeunes sont plus toxiques que ceux provenant de sujets âgés ; que les extraits retirés de la région médullaire sont plus énergiques que ceux de la substance corticale. Les extraits alcooliques provoquent la mort par paralysie progressive, les solutions aquo-glycérinées contiennent une substance vasomotrice puissante. En dehors de ces considérations d'ordre physiologique, chaque auteur adopte plusieurs procédés pour la préparation de l'extrait ; l'extrait lui-même représente tantôt le produit de l'évaporation du suc surrénal traité par l'eau, l'alcool, la glycérine, et aussi la poudre de capsule desséchée. De sorte que c'est un peu à tâtons, en recherchant la dose voisine de l'intoxication que le médicament est administré. Et souvent, faute de connaissances plus parfaites sur sa composition chimique, l'extrait capsulaire injecté ou ingéré pour pro-

1. Hallot. Th. Paris, 1897-1898, n° 100.

duire des effets toniques provoquera des effets toxiques.

C'est de ce côté, nous semble-t-il, que l'on doit rechercher les causes des échecs et variations thérapeutiques. En injectant des produits différemment préparés et contenant des substances différentes d'une extrême activité, comment espérer obtenir des résultats fixes. C'est parce que les substances agissantes du suc capsulaire n'ont pu encore être isolées que l'on a éprouvé des insuccès dans l'opothérapie surrénale. « L'idéal, disent encore MM. Gilbert et Carnot, serait évidemment de dissocier l'extrait total et d'administrer le principe actif chimiquement pur. Mais, malheureusement nous n'en sommes pas encore là. »

Cliniquement, les accidents qui marquent l'intolérance de l'organisme vis-à-vis de l'extrait capsulaire sont surtout des symptômes gastriques : douleurs au creux de l'estomac, nausées, pituites, vomissements alimentaires, muqueux ou bilieux. C'est ce qui est relaté dans plusieurs observations et c'est ce qui nous a frappé dans l'histoire du malade dont nous avons eu l'occasion de nous occuper. Ce sont ces vomissements qui la plupart du temps ont obligé de suspendre la thérapeutique et empêché de continuer pendant un temps assez long l'opothéra-

pie surrénale chez les addisonniens. Cette intolérance gastrique est évidemment un signe d'empoisonnement, « elle sent l'intoxication ». (Chauffard) (1); elle est due soit à la trop grande quantité d'extrait capsulaire absorbé, soit à la présence de produits toxiques exceptionnels dans cet extrait. Cet accident ne pourra être évité que le jour où l'on connaîtra à fond les effets physiologiques du suc capsulaire et où l'on saura d'une façon définitive sa composition chimique, et de même que ce sont les physiologistes qui ont mis les cliniciens sur la voie de l'opothérapie, de même c'est à de nouvelles expériences qu'il appartiendra d'élucider ces points capitaux.

Ce jour-là, sans doute prochain, la thérapeutique aura oublié depuis longtemps qu'on a proposé et exécuté l'ablation des capsules surrénales dans la maladie d'Addison, et l'isolement du principe actif de l'extrait capsulaire nettement défini dans ses effets et mathématiquement dosé dans son administration, permettra d'opposer au syndrome de l'insuffisance surrénale une thérapeutique qui sera, suivant la belle expression du professeur Landouzy, pathogénique en ses indications et physiologique en ses moyens, c'est-à-dire une thérapeutique spécifique, vraiment et sûrement curative.

1, *Semaine médicale*, 1894.

CONCLUSION

1° L'opothérapie surrénale est actuellement la seule thérapeutique rationnelle du syndrome addisonien, marque de l'insuffisance capsulaire.

2° Pour exécuter cette thérapeutique on peut s'adresser aux injections sous-cutanées d'extrait capsulaire, ou aux injections de capsules fraîches d'animaux jeunes, de veau, de préférence.

3° Les doses varient avec les susceptibilités individuelles. En tous cas le traitement doit être continué longtemps, très longtemps, avec quelques interruptions.

4° Les nombreux insuccès observés à la suite de l'application de cette méthode tiennent probablement à ce que l'extrait capsulaire n'est pas un, à ce que, suivant les méthodes de sa préparation on obtient des substances toxiques *différentes* agissant *différemment* sur l'organisme, inégalement actives, et à ce que les effets physiologiques de cet extrait ne sont pas encore suffisamment connus.

5° C'est donc encore à la physiologie qu'il appartient d'isoler les produits utiles, spécifiques, et de l'appliquer à la pathologie surrénale.

OBSERVATIONS

Observation I (personnelle).

Le nommé X..., âgé de 31 ans, profession comptable, entré le 15 avril 1898, salle Saint-Antoine, annexe de l'Hôtel-Dieu, service du D^r Vaquez.

Histoire de la maladie:

Antécédents héréditaires. — Père vivant, bien portant. Mère morte de variole en 1870. Sœur bien portante. Aucun membre de la famille n'a présenté de pigmentation brune.

Antécédents personnels. — A 24 ans, fièvre typhoïde assez intense, avec rechute.

Auparavant, le malade avait eu des bronchites répétées; depuis sa fièvre typhoïde, il en est de même.

En décembre 1896, il entre dans le service de M. Poillaillon, pour une tuberculose du testicule droit, qui est opérée. Il sort en février 1897, se sent un peu affaibli, mais reprend son train de vie habituel. Atteint de grippe en février 1898, il s'est senti depuis bien affaibli; il déclare ne pas pouvoir faire 300 mètres sans être extrêmement fatigué; il éprouve de la difficulté à

se mettre en marche ; dans son lit même, il ne se sent pas le courage de faire des mouvements.

Il éprouve peu de douleurs ; la région lombaire seule est douloureuse à la pression.

Pas de nausées, pas de vomissements, pas de pituites.

L'appétit est bien diminué ; il aurait, dit-il, envie de salade, pommes, de crudités.

Les garde-robes sont régulières ; il se plaint seulement d'avoir mal dans les genoux et dans les jarrets, lorsqu'il s'accroupit.

Le début de la mélanodermie est inconnu ; le malade dit seulement qu'on la lui avait fait observer lors de son arrivée à l'Hôtel-Dieu, il y a 15 mois.

La face est entièrement bronzée, ainsi que le col et la nuque ; la partie antérieure de l'abdomen, les mains ont une teinte uniforme ; pigmentation partielle des membres inférieurs ; les membres supérieurs sont incolores ; les paupières sont colorées. La peau des mains est plissée. Mais cet état existait, paraît-il, avant la maladie.

Pas de plaques de vitiligo.

La partie interne des lèvres et des joues est violacée, avec des points de pigmentation brune. La langue présente sur ses bords deux bandes violacées ; seule la pointe a sa teinte normale.

Les ongles sont striés, les dents normales.

Pouls : 96, petit, régulier, sans intermittence.

Tension artérielle : de 9 à 10. Réflexes normaux.

Pas de bourdonnements d'oreilles ; pas de vertiges ;

pas de palpitations. Le malade se plaint d'être très sensible au froid, de se sentir toujours gelé; il aime à se tenir au soleil et s'est toujours beaucoup couvert.

Poumon: pas de signes d'auscultation; un peu de diminution du murmure vésiculaire au sommet droit.

Cœur et foie normaux. Une fistule persiste au testicule malade.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

17 avril. — Depuis son entrée dans le service, le malade a eu son sommeil entrecoupé de rêves.

Il pèse 126 livres.

20 avril. — Le malade a une légère élévation de température; il urine à peine 1 litre par jour. On le soumet au régime quotidien.

Suivant: 1 litre de lait; 100 grammes viande crue; 2 œufs.

Pilules d'extrait de quinquina.

21 avril. — Urines: environ 1300 grammes. Sans sucre, ni albumine, ni peptones; le malade se plaint que sa faiblesse s'est encore accrue; en se levant, il s'est senti défaillir.

La langue est plus violacée.

22 avril. — Le malade n'ayant pas été à la selle depuis trois jours, on lui donne une purgation d'eau de sedlitz.

28 avril. — L'état est depuis huit jours à peu près stationnaire. Poids 122.

29 avril. — On commence le traitement par les cap-

sules surrénales. Ingestions de deux capsules de mouton, pesant 3 grammes.

30 avril — Capsules de mouton 3 gr. tension artér. 7.

1^{er} mai. — id. id.

2 mai. — id. 3 capsules 4 gr.

3 mai. — id. id. tension 8.

4 mai. — Tension de 8 à 8, 5. Le malade se plaint d'avoir des étourdissements dès qu'il est debout. La pigmentation de la partie interne des joues s'est accentuée.

5 et 6 mai. — Pas de capsules. Poids 119.

7, 8, 9, 10 mai. — Quatre capsules par ingestion. Environ 10 grammes par jour.

11 mai. — Environ 10 grammes, capsules. Pour la première fois, le malade a des vomissements ; il se plaint de coliques qui le prennent aussitôt après le repas fini ; il est à noter que les capsules lui sont précisément données au repas. Poids 121.

12 mai. — 10 grammes, capsules.

10 mai. — id. Force mesurée au dynamomètre. 20 kgml.

Tension 8 à 9, à 8 heures du soir, 3 heures après l'ingestion de ces capsules, le malade a des vomissements.

14, 15 mai. — La médication est suspendue : pas de vomissements.

16 mai. — Force 20 kgm.

On commence le traitement par l'extrait peptonisé de capsules. Les capsules sont soumises à la digestion artificielle pendant 24 heures, le produit filtré, con-

centré par évaporation dans le vide jusqu'à un poids proportionnel à la quantité de capsules mises en expérience (méthode proposée par M. Dessayer au congrès pharmaceutique de Bruxelles, et donnant ce qu'il a désigné sous le nom d'albumoses organothérapiques). On prépare ainsi un extrait représentant le double de son poids d'organes. Cet extrait, qui était incolore dans le vide, prend à l'air une coloration verte intense ; il a une odeur franche d'extrait de viande.

On donne au malade. Extrait de capsule 5 cc. (10 grammes, capsules).

On donne au malade. Sirop groseilles 20 grammes.

Le malade a des vomissements 20 minutes après l'ingestion.

17 mai. — Force 20 kgm. Tension 8 à 9.

Extrait de capsules 5 cc. Le malade vomit encore.

18 mai. — Le malade continuant à se plaindre des coliques, on ne lui donne pas de capsules.

19 mai. — Pas de traitement. Les coliques ont cessé.

20 mai. — Le malade se plaint que sa faiblesse est augmentée ; il mange à peine depuis plusieurs jours ; son sommeil est entrecoupé de cauchemars. Force 12 kgm., pouls 100 ; tension 6, 5 à 7.

L'extrémité des doigts est légèrement cyanosée.

On entreprend alors de lui donner l'extrait par injection ; un extrait peptonisé est préparé de façon à représenter cinq fois son poids de glande stérilisée à l'autoclave. Cette opération produit la décoloration du liquide qui se recolore ensuite d'une façon intense à la lumière. On injecte 2 cc. soit 2 gr. 50 de capsules.

Dix minutes après l'injection, le malade est pris de vomissements qui se renouvellent toute la journée et toute la nuit. Le malade ne prend pour toute nourriture qu'un biscuit et du champagne en très petite quantité.

21 mars. — Les vomissements continuent; pas d'injection.

22 mai. — Injection de 1/2 cc. = 2 gr. 50 de capsules. Le malade vomit toute la journée. Depuis quelques jours, son haleine est d'une grande fétidité. Tension 6,5 à 7, l'asthénie est extrême; on a grand peine à tirer quelques paroles du malade; depuis quelques jours, il n'a de selles que par des lavements. Ventre en bateau.

23 mai. — Pas de capsules, quelques vomissements.

24 mai. — Le malade a encore vomi le matin; conjonctivite légère; un peu de photophobie. Les paroles du malade sont presque inintelligibles. Tension 6 à peine.

Dynamomètre 8 avec beaucoup de difficulté.

Pouls 108. Les mains sont froides, cyanosées.

Hoquet intermittent. Langue un peu sèche.

25 mai. — A 9 heures du matin, le malade décède dans une asthénie croissante et s'éteint pour ainsi dire.

Autopsie. — Sujet modérément émacié, encore chaud après 24 heures, la paroi abdominale présente encore une épaisse couche de graisse. Pas de liquide dans la cavité abdominale. Pas de liquide dans les cavités pleurales.

Faible quantité de liquide de coloration rosée dans

le péricarde. Les deux plèvres viscérales sont brèves, adhérentes aux plèvres pariétales sur toute leur étendue, si bien qu'il faut se livrer à une véritable décortication pour extraire les poumons de la loge thoracique. Les adhérences sont surtout marquées à gauche.

Le poumon gauche est emphysémateux dans toute son étendue ; il crépite, à la partie inférieure, il est en partie atelectasié sans foyer broncho-pneumonique. On n'y rencontre nulle part de traces de granulations, ni d'amas caséeux.

Le poumon droit semble augmenté de volume à sa partie moyenne, on trouve, sous la plèvre, un gros amas caséeux sans granulations apparentes au pourtour.

Le cœur gros comme le poing du sujet.

L'aorte est suffisante à l'épreuve de l'eau ; la valvule mitrale est également suffisante, et laisse passer deux doigts, la tricuspide laisse passer trois doigts. On remarque sur le bord libre de la mitrale un léger boursoufflement ; les valvules aortiques sont normales ; la valvule tricuspide est légèrement boursoufflée sur ses trois valves.

Le foie pèse 1480 grammes, il adhère, par sa partie postérieure à une collection caséuse siégeant sur la face antérieure de la colonne vertébrale du côté droit.

La coloration extérieure est normale ; à la coupe, il présente une coloration foncée avec congestion des veines sus-hépatiques, et aspect muscade ; il n'est pas dur à la coupe, et ne présente pas trace de sclérose.

La rate est également très adhérente par sa partie

postérieure à une collection caséuse symétrique de la première : molle et diffuente, elle pèse 280 grammes.

Le rein droit paraît augmenté de volume ; il est rouge, congestionné, sans aucune trace de granulations tuberculeuses. Il est surmonté de la masse caséuse signalée à la partie postérieure du foie et qui comprend toute la capsule surrénale qui pèse 45 grammes ; d'autres régions de celle-ci montrent à la coupe un tissu d'apparence lardacée avec foyer de ramollissement.

Le rein droit pèse 205 grammes.

La capsule surrénale gauche forme une grosse masse adhérente d'une part à la rate, d'autre part et surtout au pancréas qui fait complètement corps avec elle, de sorte qu'il est difficile microscopiquement de délimiter ce qui appartient à la capsule et au pancréas dégénérés. A la coupe, elle présente comme la droite de grosses masses caséuses entourées d'un tissu dur, lardacé, résistant. Elle pèse 130 grammes. Après séparation aussi parfaite que possible du tissu pancréatique reste sain.

Le rein gauche pèse 205 grammes.

On constate en outre de la cystite séminale droite, et des tubercules dans le lobe droit de la prostate.

Observation II

Publiée dans la thèse d'Epelbaum, Paris, 1894, inspirée par M. Marie.

Femme de 37 ans, blanchisseuse.

Entrée à l'Hôtel-Dieu, le 20 juin 1895, salle Saint-Jean, n° 17.

Antécédents héréditaires. — Sans aucun intérêt.

Antécédents personnels. — Règlée à 14 ans. Les règles sont devenues irrégulières depuis le début de la maladie.

Mariée à 19 ans. Une fausse couche. Trois enfants morts de méningite en bas âge.

Aucune maladie infectieuse. Ni syphilis, ni paludisme.

Pas de travail au soleil. Toujours dans un lavoir.. Maladie actuelle. Début après un accès de colère subite, en 1893.

Depuis, faiblesse et fatigue facile, la forçant souvent à garder la chambre.

Chaque jour maux de tête, vomissements.

De temps en temps, rémission de quelques jours permettant le travail, puis reprise des mêmes accidents. En octobre 1894, abandon définitif du travail.

A la même époque, apparition de la coloration foncée

de la face, en large placard diffus ; plus récemment, deux placards limités aux plis des coudes.

Etat actuel. — (20 juin 1895).

Pigmentation analogue à la couleur du café au lait.

Sur le front, coloration diffuse, un peu irrégulière dans son intensité.

Sur les joues, larges placards uniformes, arrêtés brusquement en avant des oreilles où la peau est normale.

Ailes du nez un peu moins colorées.

Paupières encore moins que le nez.

En général, cette coloration n'est pas uniforme ; on voit de petits points noirâtres branchant sur le fond.

Coloration faible au cou, visible par sa limite inférieure en collier.

A chaque pli du coude, un petit placard bien limité.

Pas d'autres tache de pigmentation.

Rien dans la bouche. La vulve n'a pas été examinée.

Etat général. — Faiblesse généralisée, fatigue rapide de tout le corps, empêchant la marche et la station, accompagnée de douleurs vagues disséminées. Maux de tête fréquents.

De temps à autre, gastralgies violentes, revenant plusieurs fois par jour, sans coïncidences avec la fatigue.

Depuis l'entrée à l'hôpital, pas de vomissements, ni de diarrhée.

Foie douloureux à la pression, débordant les fausses-côtes. Rate grosse, non douloureuse.

Cœur normal comme volume, et comme fonctionnement.

Pouls faible, petit, difficile à compter, mais sans intermittences.

Poumons à sonorité normale. Murmure vésiculaire un peu diminué à gauche, mais aucun signe de tuberculose.

Un rhume, il a quelques semaines, a duré peu de temps.

Région rénale un peu douloureuse spontanément, mais non à la pression, ni par la marche.

Urines, deux à trois litres par vingt-quatre heures. Densité 1021.

Dépôt de phosphates. Ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires. Probablement un louche de peptone.

Règles irrégulières, d'abondance excessive.

Sensibilité normale. Réflexes normaux.

Douleurs fréquentes à l'épigastre, l'hypochondre droit, l'épaule droite, les lombes, la douzième côte et les espaces intercostaux voisins.

Quelques vertiges, élourdissements, tintements d'oreilles.

Traitement. — Capsules décortiquées, ingérées dans du bouillon ou des pommes de terre.

21, 22 juin. — 1 gramme.

Pas de fatigue. Sommeil les deux nuits, contrairement à l'habitude. Pouls augmenté (76 le 20, 84 le 22), moins faible.

23. — Repos.

24 et 25. — 1 gramme. Pouls 96. Urine 2 lit. 700.

26 et 27. — Diarrhée. Pouls et urine faiblis.

28. — 1 gramme. Pouls 80. Urine 2. 200.

La malade se sent reposée et demande sa sortie.

On n'a constaté jusqu'ici que l'influence du médicament sur le pouls et la diurèse.

La diarrhée a mis au progrès. Poids 71 kilog.

Elle revient le 22 juillet, avec mêmes symptômes de faiblesse et douleurs. Elle a perdu 600 grammes de son poids (70 k. 400).

23 juillet. — 0 gr. 50 de capsule, vomie 1 heure après. Mal à l'aise jusqu'au soir. Pouls 76.

24. — Pouls 84. Urine 1 lit. 900. Pas d'amélioration.

25. — 0 gr. 50 d'un bouillon, vomie 1 heure après. Malaise persistant. Pouls 88. Urine 2.700.

26. — Pouls 80. Urine 2.150.

27. — Pouls 84. Urine 2.150. Etat plus satisfaisant.

29. — Poids 71 k. 400. Augmentation de 1 kilog. qu'on ne peut mettre sur le compte du traitement.

0 gr. 25 de capsule dans du pain. Bien tolérée.

30. — 0 gr. 25. Etat général meilleur.

Pouls 80. Urine 2.300.

31 juillet, 1^{er} août, 2 août. — 0 gr. 25. Bon état général, ni fatigues, ni douleurs, bon appétit. Pouls 90. Urine 2.350.

3. — 0 gr. 23. Pouls 78. Urine 1.300.

A cause de cette diminution, malgré le bon état général, le traitement est suspendu deux jours.

6. — 0 gr. 25. Pouls 92. Urine 2.809. Cette augmentation coïncide avec une notable amélioration des symptômes, mais la pigmentation n'a pas varié.

7. — Pouls 90. Urine 2.900. La malade se trouve suffisamment remise et demande sa sortie.

On l'a mise au courant du traitement, mais on n'en a plus eu de nouvelles.

Dans ce cas, on a vu la tension artérielle et le pouls deux fois fléchir par un accident (diarrhée et vomissement) deux fois relevés par le traitement.

L'état général n'a été réellement amélioré que quand le traitement a pu être suivi *six jours* de suite.

Observation III

(Empruntée à la thèse de M. Dupaigne. Paris, 1896).

Alexandrine M..., 35 ans, brocheuse. Entrée le 3 janvier 1897, salle Axenfeld, n° 12.

Antécédents héréditaires. — Père âgé de 72 ans, bien portant, mais amputé d'une jambe il y a deux ans, à la suite d'un dépôt qui l'a fait beaucoup souffrir pendant un an. Mère bien portante.

Frères et sœurs : 4 bien portants, 4 morts en bas âge d'une affection inconnue.

Mari mort à 40 ans de cirrhose éthylique, après des hémoptysies qui ont fait porter le diagnostic de tuberculose pulmonaire d'une durée d'un an.

Antécédents personnels. — Pas de maladie d'enfance : un peu d'anémie pendant l'adolescence. Réglée à 15 ans, la malade a eu une fille à dix-neuf ans, encore

actuellement bien portante. Pas de suites de couche. Pendant six ans (1889-1895), habitation dans un appartement précédemment occupé par une femme en évolution de tuberculose pulmonaire dans un état assez grave au moment du changement de domicile. Récemment un rhume, d'une durée de plusieurs mois, a été suivi de toux habituelle l'hiver.

Maladie actuelle : la malade attribue son affection aux violents chagrins qu'elle a éprouvés à la mort de son mari et aux ennuis matériels qui s'en sont suivis.

Au commencement du printemps de 1895, elle fut prise d'anorexie, mais non de dégoût alimentaire; elle avait envie de manger et ne pouvait y parvenir. Puis après, elle commença à souffrir des lombes et à se sentir faible; les personnes de son entourage remarquaient la couleur foncée que prenaient son visage et ses mains.

En juillet, la maladie a atteint un degré beaucoup plus accentué qu'aujourd'hui. La mélanodermie était très considérable sur la figure et les mains; de nombreuses taches auraient existé ailleurs. L'état pulmonaire ne semble pas avoir été grave : toux très modérée, inconstante.

Au début de l'automne survint une amélioration après un traitement tonique et un séjour à la campagne.

En décembre eut lieu une arthrite qui disparut en six semaines, sans avoir influé sur l'état général.

Etat actuel. — Janvier 1896. — Entre sur les conseils du D^r Barbillon, l'état général n'étant pas suffisamment grave pour y déterminer la malade qui ne

travaillait pas. Il n'y a pas un degré de faiblesse très accentué : les muscles ont encore une certaine puissance mais la fatigue est très rapide ; l'épuisement arrive après des efforts insignifiants. L'asthénie musculaire est donc des plus manifestes.

L'amaigrissement est notable : de 60 kgs avant la maladie, le poids du corps est tombé à 48 kgs en novembre, à 45 le 17 janvier. Pourtant le facies n'est pas émâcié : ce sont les membres et le tronc qui accusent cette diminution, bien que les seins ne soient pas déprimés.

L'état pulmonaire ne présente rien de grave.

Le cœur est normal ; la rapidité du rythme est seulement un peu augmentée par la fatigue. Mais le pouls est remarquablement faible.

Il n'y a pas de grandes douleurs, mais une sensation de courbature lombaire pendant la station et la marche et de pression épigastrique pénible après les repas ; cette dernière sensation se propage fréquemment en arrière du sternum, sans ressembler à l'angor pectoris.

Presque jamais de vomissements, mais les nausées sont assez fréquentes. Digestion toujours bonne, sans diarrhée ni constipation. En somme état tolérable pour une personne qui ne travaille pas, mais rendant toute occupation impossible.

Mélanodermie, — C'est le symptôme le plus saillant ; permettrait à un œil exercé de penser au diagnostic de prime-abord.

La face a une teinte générale légèrement mulâtre. Il y a une augmentation de cette teinte autour des lèvres, au bord inférieur du maxillaire, au-dessus des arcades sourcilières, en avant et en arrière des oreilles, sur toute la circonférence du cou avec prédominance en arrière où la teinte devient très foncée.

La partie supérieure du rachis, entre les omoplates, les plis axillaires, le sommet des deux coudes, le pli du coude droit, les mamelons et leurs aréoles, le raphé médian abdominal, le périnée et la vulve, toute la surface des fesses, les plis des jarrets, la face interne des genoux et des cou-de-pied sont colorés à des degrés divers. Des lésions de grattage aux deux régions sus-épineuses des épaules ressortent comme de courtes traînées brunes.

Il y a un degré très accentué de pigmentation à la face dorsale des *poignets* et des *main*s; la couleur est très sombre à chaque région articulaire, et sur les poignets ressortent des taches blanches non pigmentées d'apparence vitiligoïde.

La face palmaire est presque normale. Les ongles et les dents n'ont rien de particulier.

A la *muqueuse* buccale, on voit des taches bleuâtres sur le bord des deux lèvres, en plus grand nombre sur l'inférieure; sur la face interne des joues aux commissures et, plus en arrière, à la hauteur de l'interligne des maxillaires; à droite sur la coudure du maxillaire inférieur; sur la voûte palatine.

La muqueuse vulvaire est colorée en rouge violacé.

Traitement. — L'opothérapie s'impose; aussi bien que le diagnostic.

Les glandes fraîches de veau sont préférées.

16 et 17 janvier. — 0 gr. 80 centigrammes en un morceau entier.

Aucun phénomène. Sommeil calme.

Pouls 90, température normale. Poids du corps 45 kilogrammes.

18 et 19. — 1 gr. 60.

20. — 2 gr. 50.

Aucun changement dans l'asthénie.

L'appétit est un peu réveillé, parce que la malade prend depuis deux jours de la viande crue, seule forme qui lui paraisse agréable.

21. — 2 gr. 50.

Quelque peu de douleur épigastrique. L'appétit est satisfaisant.

22. — 3 grammes.

La malade se plaint de gêne épigastrique et précordiale, sensation pénible par sa continuité, la nuit, mais n'allant pas jusqu'à la douleur ni la nausée. En même temps s'est manifestée une salivation abondante de très mauvais goût; la bouche bave pendant le sommeil et tache le linge en jaune brunâtre (1).

23. — 3 grammes.

Même sensation, augmente par la marche, calmée par le repos.

1. Cette salive très colorée, peut-être pigmentée, n'a pas été examinée, le phénomène ne s'étant pas reproduit.

24. — Repos. Le malaise ne s'est pas reproduit. Poids 44 kilog. 300.

24. — L'asthénie n'ayant décidément pas diminué, on donne la capsule finement *hachée*, pour en augmenter l'activité, 1 gr. 60.

26 et 27. — La gêne épigastrique est reparue, simulant à peu près le vertige, empêchant la malade de manger et de dormir. Céphalée durant encore le matin.

28. — Repos. Le malaise a disparu.

Le pouls est toujours très faible. La tension artérielle donne 12 à l'hémodynamomètre.

29. — 1 gramme.

30. — Gêne plus accentuée, allant jusqu'à la douleur.

1^{er} février. — Le malaise a disparu.

Arthrite sèche douloureuse des deux genoux ; craquements. Cette douleur contribue à empêcher le station et la marche.

Un vomissement ayant eu lieu à l'occasion d'une potion à l'extrait de quinquina et à la noix vomique, ce médicament est supprimé.

On donne 1 gramme de capsule hachée et aussitôt après on fait inhaler de l'oxygène.

Poids 45 kilogrammes.

2 février. — Aucune sensation pénible ; bon état général, amélioration de l'énergie ; la malade attribue ce soulagement à l'oxygène, dont l'emploi sera continué tous les jours.

3. — 1 gr. 20. L'état satisfaisant continue.

5. — 1 gr. 40. La malade se lève un peu et reprend de l'appétit.

6. — 1 gr. 80. Gêne épigastrique très légère.

8 et 9. — 2 grammes. Poids 44 kilog. 300.

10. — 2 gr. 20. Dans l'après-midi, une violente douleur abdominale de très courte durée, complètement calmée par le repos. Appétit le soir.

12. -- 3 grammes. La malade déclare pouvoir se lever un peu et marcher sans fatigue ni douleurs ; les essais des jours précédents ont été encourageants.

13. — 3 gr. 25. L'anorexie semble avoir à peu près disparu.

Le pouls est amélioré et donne 17 à l'hémodynamomètre.

Poids 46 kilogr.

15. — 3 gr. 60.

16. — Dans la nuit du 13 au 14 et dans celle du 15 au 16, la gêne épigastrique est reparue, avec sensation d'étouffement rétro-sternal.

Les deux doses dépassant 3 grammes ont donc été trop fortes. Repos.

27. — 3 grammes. Aucun phénomène.

20. — 3 grammes. Cette dose, bien supportée ne sera plus dépassée.

La malade se trouve très satisfaite de son état, et sort tous les jours au jardin.

En plus de l'amélioration de l'asthénie et des phénomènes gastriques, on peut signaler un certain degré d'éclaircissement de la peau ; les assistants trouvent le visage plus clair. Mais, comme on peut faire la part de

la suggestion, il faut tenir compte que des poignets, dont l'épiderme, dur, corné et desquamant, montre les parties vieilles, non encore tombées, colorées très fortement comme l'était toute la région au moment de l'entrée et formant, par leur coloration, comme des écailles sombres sur les parties récentes, plus claires.

22. — 3 grammes. Un léger point de côté à droite ayant attiré l'attention sur les poumons, on n'y trouve rien de nouveau. La fin de l'expiration est accompagnée de temps en temps d'un léger frottement râpeux. Rien autre d'anormal. Trois ventouses scarifiées font disparaître le point de côté.

24. — 3 grammes.

26. — La malade se rend à la faculté pour se prêter à l'expérience de l'ergographe. Le voyage en omnibus l'a un peu fatiguée et essoufflée. Elle ne donne que 480 gramètres. Pourtant ses muscles sont encore puissants : par l'effort, sans travail, du bras sur une balance à ressort, elle donne au début une pression de 4250 grammes et après une minute de pression, 2650 grammes. M. Langlois lui-même ne donne pas un résultat beaucoup plus élevé : 5200 grammes au début et 2700 après une minute.

Restée debout quelques temps après ces deux expériences, elle est prise de fatigue générale rapide, essoufflée, accélération cardiaque, pouls extrêmement faible, cyanose, dilatation pupillaire. Le tout cède rapidement au repos et à une petite dose de spartéine.

28. — Elle est encore fatiguée et ne se lève pas.

28 et 29. — 3 grammes.

La fatigue du 26 influe encore sur l'état de dépression générale.

Tension artérielle : 13.

Poids 45 k. 709.

Manomètre à pression : main droite 24 kilogrammes ; main gauche 24 kilogrammes.

Du 1^{er} au 5 mars, on donne chaque jour une boulette de viande crue préparée comme les capsules, pour que la malade ignore la cessation du traitement. Cette substitution a pour but de contrôler les effets de l'administration de la glande sur l'asténie.

Un voyage à la faculté le 6 mars a été supporté sans aucune fatigue ; le travail de l'ergographe, un certain temps de station debout, le retour, n'ont occasionné aucune gêne. La malade se couche de bonne heure et se lève tard le lendemain, et ne se ressent absolument de rien.

La suppression du traitement n'a donc pas amené de résultat immédiat, comme dans le traitement thyroïdien.

Avec l'ergographie, elle n'a donné aucun résultat ; elle n'a pas compris la manœuvre avec l'appuie-main de M. Béclère, et a fait travailler tous les muscles fléchisseurs de la main et du poignet. Le graphique est donc sans valeur.

7 mars. — 3 grammes.

Du 8 au 17, chaque jour elle prépare elle-même et prend une capsule, ce qui fait un poids moyen de 2 grammes à 2 gr. 50 par jour.

18 et 19. — 3 grammes.

Du 20 ou 30, une capsule par jour comme précédemment.

26. — L'amélioration est maintenant très satisfaisante. Ses sorties au jardin sont quotidiennes et durent toute l'après-midi.

Il n'y a plus aucun trouble gastrique.

La teinte générale de la figure semble vraiment s'éclaircir.

L'épiderme subit une légère desquamation furfuracée; les joues, le tour de la bouche, le front et les tempes sont moins colorés, mais les autres parties du corps le sont tout autant, sauf les poignets qui ne présentent presque plus d'écailles sombres. Les taches vitiligoïdes existent toujours, mais sur un fond beaucoup plus clair que précédemment.

Le poulx se ressent du bon état général; sa tension est de 18.

Dynamomètre à pression : main droite 26, main gauche 30, soit une augmentation de 2 kilog. à droite, et de 5 kilog. à gauche.

27. — Troisième voyage à la faculté, bien supporté sans aucune fatigue, même le soir et le lendemain matin.

Cette fois, la main est bien immobilisée par l'appareil que nous avons écrit. La courbe de fatigue est très régulière.

La fatigue des intérosseux est acquise après 3 kilogrammètres, celle des fléchisseurs après 4.490 grammètres. (Nous avons vu l'interprétation des chiffres).

Il y a donc un progrès incontestable dans la résistance à la fatigue.

Du 30 mars au 14 avril, à l'aide d'une mesure en verre jaugée, la malade prépare chaque jour exactement 3 grammes de capsule.

14 avril. — L'état général est très satisfaisant; l'asthénie ne paraît plus, les promenades sont quotidiennes, l'appétit est bien, les troubles gastriques n'existent plus, l'état pulmonaire est excellent. Elle désire vivre au grand air et demande à quitter l'hôpital, promettant de continuer chez elle le traitement.

On l'envoie au Vésinet, avec une lettre pour le médecin résident.

Elle n'a pas montré cette lettre et n'a pas été soumise au traitement que M. Barth avait eu soin d'y indiquer.

Jusqu'au 20 avril, elle allait bien, sortant tous les jours au jardin.

Le 21 au matin, un léger embarras gastrique l'ayant inquiétée, on lui administra un purgatif salin.

Le soir, se sentant mal à l'aise, elle prévint ses voisines qu'elle pourrait se trouver mal, mais la nuit se passa sans incident.

Le 22, à 6 h. 1/4 du matin, elle poussa un cri, perdit connaissance, et aussitôt, fut agitée de mouvements convulsifs; la bouche était écuméeuse, mais la langue ne fut pas mordue. Quelques cris étaient poussés pendant les convulsions.

Le médecin appelé fit une révulsion active.

A 7 h. 1/4, la connaissance revint en partie. La

parole était nette, mais il persistait un peu d'hébétude et de somnolence.

Il n'y avait aucune paralysie.

A 11 heures, la somnolence était croissante; les membres inférieurs, quoique non paralysés, étaient faibles et leurs muscles rigides.

A midi, probablement à la suite d'une nouvelle crise convulsive, on trouva la malade tombée de son lit avec quelques contusions sans importance. La perte de connaissance resta définitive; le coma s'établit croissant et la mort arriva à 7 heures du soir.

L'autopsie ne put être faite; M. Barth et nous n'avons été prévenus que quelques jours plus tard.

Nous avons montré la physionomie toxique de cette mort. A notre avis, les toxines se sont accumulées, par suite de l'interruption du traitement, dans un organisme déjà habitué à une suppléance anti-toxique artificielle, et les accidents soudains se sont produits quand les centres cérébro-médullaires ont subi une influence inhibitrice.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS et LANGLOIS. — Société de biologie, p. 792. Fonction des C. S. chez les grenouilles, p. 855. Mort de la grenouille après destruction des T. C. S.
- 1892. — Archives de physiol., p. 269. Fonction des C. S. chez la grenouille, p. 463. Fonction des C. S. chez les cobayes.
- A. L. CHARRIN, p. 721. — Fatigue chez les addisoniens.
- A. L. — Soc. biologie, p. 165. — Action toxique du sang des mammif. après destruct. des C. S., p. 388. Destruct. des C. S., p. 490. Toxicité d'extrait alc. du muscle de grenouille privée de C. S.
- A. L. CH., p. 623. — Maladie d'Addison. Tracés orgographi-ques. Diurèse par injection de C. S.]
- A. L., p. 864. — Essais de greffe de C. S. sur la grenouille.
- ABELOUS. — 1893. Arch. de phys., p. 437. Contrib. à l'étude de la fatigue, p. 720. Rapport de la fatigue avec les fonctions des C. S.
- Revue générale des sc., p. 273. Physiologie des glandes à sécrétion interne.
1894. — Arch. physiol., p. 433. Toxicité du sang et du muscle des animaux fatigués.
1895. — Arch. physiol., p. 654. Action antitoxique des organes.
- Soc. biologie, p. 458, id.

A. et BIARNÈS. — 1896. Soc. biol., p. 262. Hiérarchie des organes au point de vue du pouvoir oxydant, p. 578.

A. — Dosage des matières extractives réductrices dans les muscles.

A. et BIARNÈS. — 1897. Soc. biologie, p. 285. Oxydases animales, p. 493, id.

— Arch. de méd. exp., id.

ALBANÈSE. — La fatigue chez les animaux privés de C. S.

— Arch. ital. de biol. Turin, 1892, XVII, p. 238.

— Recherches sur les fonctions des C. S. Ibid., 1893, XVIII, p. 49.

ALEXANDER. — Thèse de Fribourg, 1891.

ARRENS. — Thèse Paris, 1894.

AUGAGNEUR. — Société des Sciences Médicales de Lyon, 1892.

ATHAMASIN ET LANGLOIS. — (Voir Langlois).

BARDIER. — Histoire général du rôle antitoxique de ~~organes~~ Pr. médicale, 1893, p. 309.

BARTHÉLEMY. — Deux cas de mélanodermie de symptomatologie semblable, de causes différentes. Annales de dermatologie et de syphiligraphie, 1895, p. 351.

BATES. — L'extrait de C. S. dans les aff. oculaires. New-York, méd. journ., 16 mai 1896.

BEAVEN-RAKE. — Maladie d'Addison associée à la syphilis et à la lèpre. The Lancet, 1889, p. 214.

BÉCLÈRE. — Société méd. des hôpit., février 1898.

BOINET. — Expériences sur les C. S. Congrès de Lyon, 27 octobre 1894.

— Résultats éloignés des deux C. S. Société de biologie, 1895, p. 162.

— Résistance à la fatigue de rats depuis longtemps

décapsulés. Ibid., p. 273, 325.

BOINET. — Ablation des capsules vraies et accessoires chez le rat d'égout. Ibid., p. 498.

— Actions comparées de la fatigue et de la décapsulation sur batotoxicité des extraits musculaires du rat. Ibid., p. 646.

— Rech. expérim. méd. sur la pathogénie de la maladie d'Addison. Congrès de Bordeaux, 10 août 1895.

— Maladie d'Addison expérimentale chez le rat d'égout. Soc. biol., 1896, p. 130.

— Rés. éloignés de 25 ablations. Ibid. p. 270.

— Act. antitoxique des C. S. Ibid., p. 364.

— Recherches sur la maladie d'Addison. Congrès de Montpellier, avril 1898.

BOUNDON. — Th. Bordeaux, 1893.

BRAULT. — Traité Charcot-Bouchard, t. V.

BRAULT et PERRUCHET. — Sem. médic., 1892, p. 23.

BROWN-SÉQUARD. — Rech. expérimentales sur la physiol. et la pathol. des C. S. Arch. générales de méd., 1856, VIII, p. 385, 372.

— C. Rendus de l'Ac. des Sc., 1853, p. 412, 423.

— Rech. exp. sur la physiologie des C. S. Monit. des hôpit. de Paris, 1856. T. V. p. 857.

— Nouv. recherches sur la physiologie des C. S. Monit. des hôpit. de Paris., 1857. V. p. 139, 147.

— Nouv. recherches sur l'importance des fonctions des capsules surrénales. Journal de la physiol. de l'homme, 1858 p. 160, 173.

D'ARSONVAL — Rech. sur les extr. liquides retirés des glandes et d'autres parties de l'organisme. Arch. phys., 1891. p. 491.

D'ARSONVVL. — Influence de l'extrait aqueux des C. S. sur les cobayes acapsulés presque mourants. Soc. biol., 1898, p. 410.

— Nouv. rech. sur les inj. sous-cutanées et veineuses d'extraits organiques : Arch. physiol., 1893, p. 200.

— Infl. heureuse de la transfusion du sang normal après extirpation des C. S. chez le cobaye. Soc. biologie, 1893, p. 46).

BUREAU. — Gaz. médic. de Nantes, 1893, 4, XII, 33.

CANNES. — Soc. biol., 1897.

CARBONE. — Neurine et C. S. 2^e Congrès internat. des Sc. méd. Rome, 1894.

CARNOT et DEFLANDRE. — Pigmentation dans les greffes épidermiques. Soc. biol., 1896. p. 178, 430.

CAUSSADE. — Considér. sur la pathogénie de la maladie d'Addison. Union médicale, 1895, p. 301, et soc. de biol. 1896, p. 67.

CARPENTIER. — Th. Paris, 1896-1897.

CÉRENVILLE. — Congrès de Montpellier, avril 1893.

CHARRIN. — Voir Abelous et Langlois.

CHATELIN. — Th. Strasbourg, 1859.

CHAUFFARD. — L'intoxication addisonienne. Sem. méd., 1894, p. 74.

COLOSANTI et BELLATI. — Toxicité urinaire dans la maladie d'Addison. Arch. ital. de biol. 1895, XXII, p. 283.

CYBULSKY. — Rech. exp. sur la fonction des C. S. Gaz. lekarska, 23 mars 1897.

DARIER. — Annales de dermatol., 1895, p. 464.

DASTRE et FRORESKO. — Arch. physiol. 1897. p. 459.

DE DOMINICIS. — Causes de la mort après extirp. des c. s. Arch. phys., 1894, p. 810.

DUBOIS. — Note préliminaire sur l'action des extraits de é. s. Soc. biol. 1896, p. 14.

— Variations de toxicité des extraits de c. s. Arch. physiol. 1886, p. 412.

DUBREUILH. — Un cas de mélanodermie généralisée. Annales de dermatologie, 1891, p. 76.

DUFOUR. — Th. Paris, 1894.

EPELBAUM. — Th. Paris, 1895.

FRAENKEL. — Confér. à la Soc. imp. et royale de Vienne, 13 mars 1896.

FRANCIS. — British med. journal, 2 mai 1896.

FUSARI. — Arch. ital. de biologie, 1891, XVI, p. 262.

— — — — — 1893, XVIII, p. 161.

GAILLARD. — Soc. méd. des hôp. 1898 (février).

— Gazette hebdomadaire, 1897, 6 juin.

GAUGIER. — Toxines microbiennes et animales. Paris, 1896.

GILBERT et CARNOT. — Congrès de Montpellier, avril 1898.

GLUZINSKI. — Toxicité de l'extrait du c. s. Wensklin. Woch.

GUERMONPREZ. — Th. Paris, 1875.

GAERFEIN. — Sur une subst., 1895, n° 14.

— Toxique extraite des c. s. Acad. des sc., 5 août 1895.

— Recherches physiol. sur la fonction des gl. surrénales. Revue méd. de la Suisse Romande, 1896, p. 113.

GRISEL. — Th. Lyon, 1892.

GUAY. — Thèse de Paris, 1896.

HAYEM. — Soc. méd. des hôp., février 1898.

HALLOT. — Th. Paris, 1897-1898, n° 100.

IHLER. — Th. Paris, 1896.

JACCOUD. — Dictionnaire Jeannin. Th. Paris, 1869.

KALINDENO et BABÈS. — Acad. de méd., février 1889.

- LANCEREAUX. — Arch. g. de méd., 1890.
- LANDOIS. — Th. Paris, 1863.
- LANDOUZY. — Cours de thérapeutique et de mal. médicale.
Pr. médicale, 1895.
- LANGLOIS. — 1893. Arch. de physiol. Destruction des c.s.
chez le chien, p. 488.
— Société de biologie, p. 444.
- LANGLOIS et CHARRIN. — Soc. biol., p. 812, 1893. Lésions des
C. S. de l'infection.
- L. et CHASSEVANT. — Des gan. du sang efférent des C. S. Soc.
biol., p. 700.
- L. et CHARRIN. — Action antitoxique du tissu des C. S.
Deuxième Congrès international des soc. méd. Rome,
1896.
- L. et CHARRIN. — Soc. biol., p. 131. Hypertrophie de C. S.
par infection expérimentale, p. 708. Rôle des C. S.
dans la résistance à cert. infection.
- LANGLOIS. — Opothérapie surrénale chez les addisoniens.
Pr. médicale, 1896.
— Thèse Faculté des sciences, 1897.
- L. et ATHANASIN. — Société de biologie, 1897.
— Les altérations fonctionnelles des C. S. Arch. de
phys., 1897.
— Arch. de physiol., 1898, n° 1. Axi-dation du ferment
surrénal.
- L. et CAMUS. — Destruction du ferment surrénal dans le
sang. Soc. biol., 1898.
- LE COMTE. — Thèse Paris, 1896-97.
- LEFÈVRE. — Th. Paris, 1890.
- LYON. — Thérapeutique de la maladie d'Addison. Revue de
thér. méd. chir., 1895.
- MAHÉ. — Th. Paris, 1894.

- MANQUAT. — Thérapeutique, 1898, II, p. 67.
- MARAGLIANO. — Mal. d'Addison. Riforma med., 4 déc. 1894.
- MARINO-QUCO. — Rech. chimiques sur le C. S. Arch. it. de biol., 1888, X, p. 326.
- Rech. sur la mal. d'Addison. Rif. med., 1892, n. 62.
- Neurine dans le sang. Arch. ital. de biol., 1894, XXI, p. 437.
- MORSO. — Leleggi della fatica. Acad. de Lincei, 1888.
- MUHLMANN. — Zur physiologie der hebenniere. Deutsch. med. Woch., 25 juin 1896.
- MURREL. — The Lancet London, 1896, I, 289.
- OLIVER. — Internat. clin. Philad., 1897, p. 23.
- A. SCHAFER. — Action physiol. des extraits surrénaux. Journal of physiolog., 1894.
- OSLER. — Six cas de maladie d'Addison. M. Mag. Philad. 1895.
- PANTANELLI. — Rech. sur l'affaiblissement muscul. Il Polich. Roma, 1893.
- et id. in arch. it. biol. XXII p. 17.
- PETTIT. — Mode de fonctionnement de la gl. hurémale. Soc. biol. 1896, p. 320.
- Action de art. poison sur la gl. surr. Ibid. p. 535.
- Rech. sur les C. S. Thèse de la Fac. des Sc. Paris. 1896.
- PILLIET. — Pigmentations d'hémorrhagies expérimentales des C. S.
- P. et VEAU. — Soc. biol. 1897. Soc. biol. 1894 p. 97.
- PITRES. — Congrès de Bordeaux, 10 août 1895.
- PORTIER. — Th. Paris 97-98 : les oxydases de la séné animale.
- RAYMOND. — Pigm. dans la mal. d'Addison. Arch. physiol. 1892 p. 429.

- RAYMOND. — oc. méd. des hôpit. 11 mars 1892.
- RINGER ET THEAR. — London clin. soc. 10 janvier 1896.
- ROBIN. — Th. Paris 97-98, n° 209.
- ROGER. — Séssions des C. S. dans l'infection pneumo-bacillaire. Soc. biol. 1894 p. 52.
- ROLLESTON. — Bristish. med. journal, mars-avri 1895.
- ROUQUÈS. — Th. Paris, 1893.
- SACARE. — Syphilis avec syndrome addisonien. Gaz. des hôp., 1895.
- SAKAROFF. — Origine du pigment malarique, p. 58.
- SAUSON. — London med. soc. 1896, p. 215.
- SCHIFF. — Extirp. des caps. surrénales. Impartiale Florence, 1803.
- SCHICHLE. — Th. Strasbourg, 1867.
- SCHILLING. — Revue de Hayem, n° 50, p. 509, p. 231.
- STILLING. — Hypertrophie compensatrice des C. S. Revue des méd. 1888, p. 439.
- STOCKSON. — Med. News, 16 nov. 1896.
- SPILLMANN. — Revue méd. de l'Est, janv. 1896.
- SWALE. — Journal of Physiologie, 1897.
- TISSOIN. — Physio-pathol. des C. S. Arch. it. biol., 1884.
- TONOLI. — Gaz. med. Ablation des C. S. chez le chien, 188 X. p. 372. Lomb. août 1896.
- VELICH-WIEN. — Med. Bloetter, 1896, n° 15, 21.
- WIDAL. — Soc. méd. des hôp., février 1898.
- WURTZ. — Manuel de médecine, t. VI.
- WEUDLIN. — Th. Paris, 1893-97.

Vu par le président de la thèse

LANDOUZY

Vu par le doyen
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

GRÉARD

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	7
§ I. — Pathologie surrénale. — Symptomatologie de la maladie d'Addison.	9
§ II. — Physiologie surrénale.	14
I. — Historique. — Exposé des faits.	14
II. — Interprétation de ces faits. — Physiologie normale.	37
III. — Physiologie pathologique. — Interprétation de la maladie d'Addison.	45
§ III. — Opothérapie surrénale.	57
I. — Historique expérimental et clinique.	57
II. — Thérapeutique surrénale.	19
III. — Appréciation des résultats obtenus.	74
CONCLUSIONS.	84
OBSERVATIONS	85
BIBLIOGRAPHIE	109

